



PCT/FR2004/002261

REC'D 25 J.JY 2004
WIPO
PCT

# BREVET D'INVENTION

## CERTIFICAT D'UTILITÉ - CERTIFICAT D'ADDITION

### COPIE OFFICIELLE

Le Directeur général de l'Institut national de la propriété industrielle certifie que le document ci-annexé est la copie certifiée conforme d'une demande de titre de propriété industrielle déposée à l'Institut.

Fait à Paris, le 13 SEP. 2004

Pour le Directeur général de l'Institut  
national de la propriété industrielle  
Le Chef du Département des brevets

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Martine Planche'.

Martine PLANCHE

DOCUMENT DE PRIORITÉ

PRÉSENTÉ OU TRANSMIS  
CONFORMÉMENT À LA  
RÈGLE 17.1.a) OU b)

Best Available Copy



INSTITUT  
NATIONAL DE  
LA PROPRIÉTÉ  
INDUSTRIELLE

26 bis, rue de Saint Pétersbourg - 75800 Paris Cedex 08

Pour vous informer : INPI DIRECT

► N° Indigo 0 825 83 85 87  
0.15 € TTC/min

Télécopie : 33 (0)1 53 04 52 65

Réervé à l'INPI

# BREVET D'INVENTION CERTIFICAT D'UTILITÉ

Code de la propriété intellectuelle - Livre VI

N° 11354\*03

**BR1**

## REQUÊTE EN DÉLIVRANCE page 1/2

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

DB 540 @ W / 030103

REMISE DES PIÈCES	
DATE	2 FEV 2004
LIEU	75 INPI PARIS B
N° D'ENREGISTREMENT	0400973
NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI	
DATE DE DÉPÔT ATTRIBUÉE PAR L'INPI	- 2 FEV. 2004
Vos références pour ce dossier ( facultatif ) 241125 D21334 AD	

### 1 NOM ET ADRESSE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE À QUI LA CORRESPONDANCE DOIT ÊTRE ADRESSÉE

Cabinet REGIMBEAU  
20, rue de Chazelles  
75847 PARIS CEDEX 17  
FRANCE

Confirmation d'un dépôt par télécopie	
<input type="checkbox"/> N° attribué par l'INPI à la télécopie	
<b>2 NATURE DE LA DEMANDE</b>	
<input checked="" type="checkbox"/> Demande de brevet <input type="checkbox"/> Demande de certificat d'utilité	
<input type="checkbox"/> Demande divisionnaire <i>Demande de brevet initiale</i> <i>ou demande de certificat d'utilité initiale</i>	
<input type="checkbox"/> Transformation d'une demande de brevet européen <i>Demande de brevet initiale</i>	
<b>3 TITRE DE L'INVENTION</b> (200 caractères ou espaces maximum)	
Utilisation de composés dérivés d'indole pour la préparation d'un médicament utile pour le traitement de maladies génétiques résultant de l'altération des processus d'épissage	

<b>4 DÉCLARATION DE PRIORITÉ OU REQUÊTE DU BÉNÉFICE DE LA DATE DE DÉPÔT D'UNE DEMANDE ANTÉRIEURE FRANÇAISE</b>	
Pays ou organisation FRANCE Date 104 09 2003 N° 0310460 Pays ou organisation Date _____ N° _____ Pays ou organisation Date _____ N° _____	
<input type="checkbox"/> S'il y a d'autres priorités, cochez la case et utilisez l'imprimé « Suite »	
<input checked="" type="checkbox"/> Personne morale <input type="checkbox"/> Personne physique	
<b>5 DEMANDEUR</b> (Cochez l'une des 2 cases)	
Nom ou dénomination sociale Prénoms Forme juridique N° SIREN Code APE-NAF Domicile ou siège Rue Code postal et ville Pays Nationalité N° de téléphone ( facultatif ) Adresse électronique ( facultatif )	
CENTRE NATIONAL DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE (CNRS) ETABLISSEMENT PUBLIC A CARACTÈRE SCIENTIFIQUE ET TECHNOLOGIQUE 424980092 3, rue Michel Ange 75016 PARIS FRANCE Française N° de télécopie ( facultatif )	
<input type="checkbox"/> S'il y a plus d'un demandeur, cochez la case et utilisez l'imprimé « Suite »	

Remplir impérativement la 2<sup>e</sup> page

**BREVET D'INVENTION  
CERTIFICAT D'UTILITÉ**

**REQUÊTE EN DÉLIVRANCE**

page 2/3



REMISE DES PIÈCES

Réserve à l'INPI

DATE

LIEU **2 FEV 2004**

75 INPI PARIS B

N° D'ENREGISTREMENT

**0400973**

NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI

DB 540 W / 030103

**6 MANDATAIRE (s'il y a lieu)**

Nom

Prénom

Cabinet ou Société

N °de pouvoir permanent et/ou  
de lien contractuel

Rue

Adresse

Code postal et ville

Pays

N ° de téléphone (facultatif)

N ° de télécopie (facultatif)

Adresse électronique (facultatif)

241125 D21334 AD

Cabinet REGIMBEAU

20, rue de Chazelles  
75847 PARIS CEDEX 17

01 44 29 35 00

01 44 29 35 99

info@regimbeau.fr

Les inventeurs sont nécessairement des personnes physiques

**7 INVENTEUR (S)**

Les demandeurs et les inventeurs  
sont les mêmes personnes

Oui

Non : Dans ce cas remplir le formulaire de Désignation d'inventeur(s)

**8 RAPPORT DE RECHERCHE**

Établissement immédiat  
ou établissement différé

Paiement échelonné de la redevance  
(en deux versements)

Uniquement pour les personnes physiques effectuant elles-mêmes leur propre dépôt

Oui

Non

**9 RÉDUCTION DU TAUX  
DES REDEVANCES**

Uniquement pour les personnes physiques

Requise pour la première fois pour cette invention (joindre un avis de non-imposition.)

Obtenu antérieurement à ce dépôt pour cette invention (joindre une copie de la décision d'admission à l'assistance gratuite ou indiquer sa référence) : AG

\_\_\_\_\_

**10 SÉQUENCES DE NUCLEOTIDES  
ET/OU D'ACIDES AMINÉS**

Cochez la case si la description contient une liste de séquences

Le support électronique de données est joint

La déclaration de conformité de la liste de  
séquences est jointe (joindre dans le  
cas contraire une déclaration de conformité)

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

## BREVET D'INVENTION

## CERTIFICAT D'UTILITÉ

Code de la propriété intellectuelle - Livre VI

cerfa  
N° 11354\*02

## REQUÊTE EN DÉLIVRANCE

BR SUJET

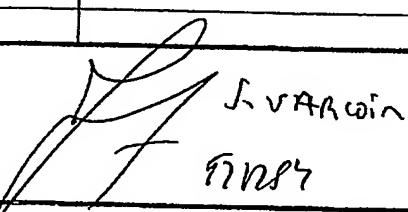
Page suite N° ... / ...

3 3

REMISE DES PIÈCES	
DATE	Réserve à l'INPI
LIEU	<b>2 FEV 2004</b>
N° D'ENREGISTREMENT	<b>75 INPI PARIS B</b>
NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI	<b>0400973</b>

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

DB 829 W / 011001

<b>Vos références pour ce dossier (facultatif)</b>		241125 D21334 AD	
<b>4 DÉCLARATION DE PRIORITÉ OU REQUÊTE DU BÉNÉFICE DE LA DATE DE DÉPÔT D'UNE DEMANDE ANTÉRIEURE FRANÇAISE</b>		Pays ou organisation	Date
		Date	N°
		Pays ou organisation	Date
		Date	N°
<b>5 DEMANDEUR (Cochez l'une des 2 cases)</b>		<input checked="" type="checkbox"/> Personne morale	<input type="checkbox"/> Personne physique
Nom ou dénomination sociale		UNIVERSITÉ MONTPELLIER II	
Prénoms			
Forme juridique			
N° SIREN		ETABLISSEMENT	PUBLIC A CARACTÈRE
Code APE-NAF		SCIENTIFIQUE,CULTUREL,PROFESSIONNEL	
Domicile ou siège	Rue		
	Code postal et ville	Place Eugène Bataillon, 34095 Montpellier Cedex 5	
	Pays		
Nationalité			
N° de téléphone (facultatif)		FRANCE	
N° de télécopie (facultatif)		Française	
Adresse électronique (facultatif)			
<b>5 DEMANDEUR (Cochez l'une des 2 cases)</b>		<input type="checkbox"/> Personne morale	<input type="checkbox"/> Personne physique
Nom ou dénomination sociale			
Prénoms			
Forme juridique			
N° SIREN			
Code APE-NAF			
Domicile ou siège	Rue		
	Code postal et ville		
	Pays		
Nationalité			
N° de téléphone (facultatif)			
N° de télécopie (facultatif)			
Adresse électronique (facultatif)			
<b>6 SIGNATURE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE (Nom et qualité du signataire)</b>		<b>VISA DE LA PRÉFECTURE OU DE L'INPI</b>	
 <b>J. Varenin</b> <b>INPI</b>			

L'invention se rapporte à une nouvelle utilisation de composés dérivés d'indole pour la préparation d'un médicament utile pour le traitement de maladies génétiques résultant de l'altération des processus d'épissage.

Certains composés dérivés d'indole tels que les dérivés d'ellipticine et d'aza-  
5 ellipticine sont déjà connus en tant que molécules intercalantes pour corriger le disfonctionnement de l'expression génétique, notamment la réPLICATION. Elles ont été plus spécifiquement décrites pour le traitement de maladies telles que le cancer, la leucémie et le SIDA (FR 2 627 493, FR 2 645 861, FR 2 436 786).

Le processus d'épissage intracellulaire consiste à éliminer les introns des  
10 ARN pré-messagers de façon à produire un ARN messagers mature exploitable par la machinerie de traduction de la cellule (Sharp, P.A. (1994). Split genes and RNA splicing. Cell 77, 805-815). Dans le cas d'épissages alternatifs, un même précurseur peut être à l'origine d'ARN messagers codant pour des protéines ayant des fonctions distinctes (Black, D.L. Mechanisms of Alternative Pre-Messenger RNA Splicing.  
15 Annu.Rev.Biochem.2003.In press). La sélection précise des sites d'épissage 5' et 3' est donc un mécanisme générateur de diversité et peut conduire à une régulation de l'expression des gènes en fonction du type de tissu ou au cours du développement d'un organisme. Parmi les facteurs impliqués dans cette sélection, on trouve une famille de protéines appelées SR, caractérisées par la présence d'un ou deux  
20 domaine(s) de liaison à l'ARN de type-RRM et un domaine riche en résidus arginine et sérine appelé domaine RS (Manley, J.L. and Tacke, R. (1996). SR proteins and splicing control. Genes Dev. 10, 1569-1579). En se fixant sur de courtes séquences exoniques ou introniques du pre-mRNA, appelées ESE (Exonic Splicing Enhancer) ou ISE (Intronic Splicing Enhancer), les protéines SR sont  
25 capables d'activer, de façon dose-dépendante, des sites d'épissages suboptimaux et de permettre l'inclusion d'exons (Graveley, B.R. Sorting out the complexity of SR protein functions. RNA.2000. 6 1197-1211). L'activité d'une protéine SR dans

forme de variants d'épissage alternatif (Ewing, B. and Green, P. Analysis of expressed sequence tags indicates 35,000 human genes. *Nat.Genet.*2000. 25, 232-234). Ce mécanisme est donc une cible privilégiée d'altérations qui peuvent affecter les facteurs impliqués dans la régulation de l'épissage et de mutations qui touchent 5 les séquences nécessaires à cette régulation. A l'heure actuelle, on estime qu'environ 50 % des mutations ponctuelles responsables de maladies génétiques induisent un épissage aberrant. Ces mutations peuvent interférer avec l'épissage en inactivant ou en créant des sites d'épissage, mais aussi en modifiant ou en générant des éléments régulateurs de type « Splicing Enhancer » ou « Splicing Silencer » 10 dans un gène particulier (Cartegni, L. et al., Listening to silence and understanding nonsense: exonic mutations that affect splicing. *Nat.Rev.Genet.*2002. 3, 285-298).

Les stratégies actuellement développées pour corriger ces défauts d'épissage reposent sur l'utilisation de différents types de molécules.

Une stratégie visant au développement de nouvelles molécules permettant de 15 corriger ou d'éliminer les épissages anormaux reposent par exemple sur la surexpression de protéines qui interfèrent avec ce type d'épissage (Nissim-Rafinia, M. et al., Cellular and viral splicing factors can modify the splicing pattern of CFTR transcripts carrying splicing mutations. *Hum.Mol.Genet.*2000. 9, 1771-1778 ; Hofmann, Y. et al., Htra2-beta 1 stimulates an exonic splicing enhancer and can 20 restore full-length SMN expression to survival motor neuron 2 (SMN2). *Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A.*2000. 97, 9618-9623).

Une autre stratégie repose sur l'utilisation d'oligonucléotides antisens (Sazani, P. et al., Systemically delivered antisense oligomers upregulate gene expression in mouse tissues. *Nat.Biotechnol.*2002. 20, 1228-1233 ; Sazani, P. and 25 Kole, R. Modulation of alternative splicing by antisense oligonucleotides. *Prog.Mol.Subcell.Biol.*2003. 31, 217-239) ou de PNA (Cartegni, L. et al., Correction of disease-associated exon skipping by synthetic exon-specific activators. *Nat.Struct.Biol.*2003. 10, 120-125) permettant respectivement d'inhiber ou d'activer un évènement d'épissage.

30 Une autre stratégie encore repose sur l'identification de composés qui influencent l'efficacité d'épissage du pré-mRNA d'intérêt (Andreassi, C. et al., Aclarubicin treatment restores SMN levels to cells derived from type I spinal

muscular atrophy patients. Hum.Mol.Genet.2001. 10, 2841-2849).

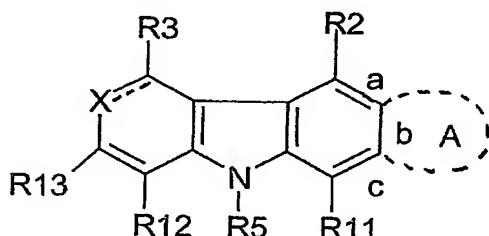
Enfin, une stratégie basée sur l'utilisation de l'épissage en trans pour remplacer des exons mutés a été décrite (Liu, X. et al., Partial correction of endogenous DeltaF508 CFTR in human cystic fibrosis airway epithelia by 5 spliceosome-mediated RNA trans-splicing. Nat.Biotechnol. 2002. 20, 47-52).

Un des inconvénient des stratégies développées et citées ci-avant pour corriger ou éliminer les épissages anormaux est leur coût de production. En effet, le coût de production des oligonucléotides antisens qui doivent être modifiés pour améliorer leur stabilité ou encore celui des molécules de type PNA est élevé.

10 Un autre inconvénient des stratégies développées et citées ci-avant est qu'elles requièrent l'utilisation de vecteurs d'expression, comme par exemple pour la stratégie basée sur l'utilisation de l'épissage en trans.

15 Les inventeurs se sont donnés pour but de trouver d'autres molécules ayant la capacité d'inhiber les processus d'épissage des ARN pré-messagers, et ne présentant pas les inconvénients des molécules de l'art antérieur.

Ainsi la présente invention concerne l'utilisation de composés dérivés d'indole tels que dérivés de benzo-indole ou de pyrido-indole correspondant à la formule I suivante :

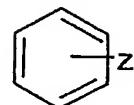


Formule I

20

lorsque le cycle A est en position b : X représente N, NR<sub>4</sub> ou CR<sub>4</sub>  
et le cycle A correspond à

et le cycle A correspond à



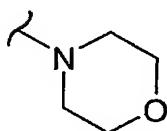
dans laquelle:

- 5 X représente N, CR<sub>4</sub> ou NR<sub>4</sub>,  
 \_\_\_\_\_ représente une double liaison lorsque X représente CR<sub>4</sub> ou N, et représente une simple liaison lorsque X représente NR<sub>4</sub>,

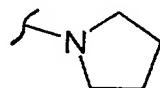
R<sub>1</sub> représente :

- 10 • un atome d'hydrogène ou d'halogène sélectionné dans le groupe F, Cl, Br et I,  
 ou un groupement -C=N-OH ou -O-C(=O)(CH<sub>3</sub>) ou -C≡N, ou  
 • un groupement -N-R<sub>6</sub>R<sub>7</sub>,  
 où R<sub>6</sub> représente un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle de C<sub>1</sub> à C<sub>3</sub>  
 éventuellement substitué par un ou plusieurs groupements hydroxy, et
- 15 R<sub>7</sub> représente :  
 • un atome d'hydrogène,  
 • un cycle en C<sub>6</sub>, saturé ou insaturé, comportant éventuellement un atome d'azote, et éventuellement substitué par un ou plusieurs groupements alkyles en C<sub>1</sub> à C<sub>3</sub>, ou
- 20 • un groupement alkyle de C<sub>1</sub> à C<sub>13</sub> linéaire ou ramifié et/ou insaturé, dans lequel un ou plusieurs atomes de carbone peut être substitué par un atome d'azote et étant éventuellement substitué par un groupement tel que :

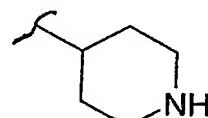
25



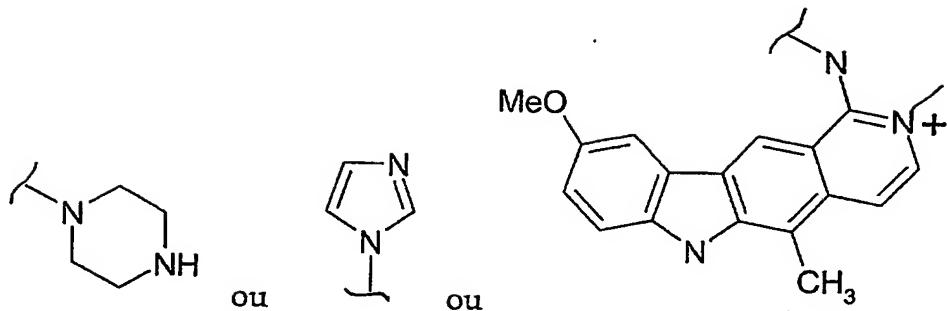
ou



ou



ou



ledit groupement étant éventuellement substitué par un groupement alkyle en C1 à

- 5 C3 lui-même éventuellement substitué par un groupement amine,

- un groupement -NH-R8

où R8 représente un groupement alkyle-N-R9R10

où le groupement alkyle représente un groupement de C1 à C13 éventuellement insaturé et/ou substitué par un groupement alkyle en C1 à C3

- 10 et/ou un groupement hydroxyle.

R9 et R10 représentent chacun indépendamment un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle en C1 à C4 éventuellement substitué par un ou plusieurs groupements hydroxyle et/ou oxo.

R<sub>2</sub> représente un atome d'hydrogène, un groupement méthyle ou un groupement

- 15 NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>.

R3 représente un atome d'hydrogène, un atome d'halogène tel que F, Cl, Br, I, ou un groupement méthyle, amine ou méthoxyméthyle ou -NH-R8 tel que défini précédemment.

R4 représente un atome d'hydrogène, un groupement hydroxyle ou alkyle en C1-C6

- 20 ou un groupement méthoxy éventuellement substitué par un groupement phényle.

R<sub>5</sub> représente un atome d'hydrogène, un groupement méthyle ou méthoxy-méthyle.

Il représente un stade d'hébergement ou un transfert en hôtellerie au moins une nuit.

— — — — —

les sels pharmaceutiquement acceptables desdits composés, leurs isomères et/ou mélanges de ceux-ci,

pour la préparation d'un médicament utile pour le traitement de maladies génétiques résultant de l'altération des processus d'épissage.

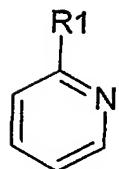
5

Le premier avantage lié à l'utilisation de dérivés d'indole tels que dérivés de benzo-indole ou de pyrido-indole selon l'invention pour corriger les défauts d'épissage est d'ordre financier. En effet, le coût de production de ces molécules est bien inférieur à celui des oligonucléotides antisens ou encore à celui des molécules 10 hybrides de type PNA.

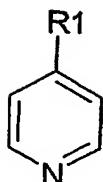
Le second avantage des dérivés d'indole selon l'invention tient à leur facilité d'administration et au fait que cette stratégie de traitement ne requiert pas l'utilisation de vecteurs d'expression.

La pénétration des molécules selon l'invention à l'intérieur des cellules et 15 leur ciblage vers des tissus particuliers peuvent être effectués soit en utilisant des polymères (Uekama, K. et al., Cyclodextrins in drug carrier systems. Crit.Rev.Ther.Drug Carrier.Syst. 1987. 3, 1-40) soit des vecteurs tels que peptides ou lipides (Prochiantz, A. Getting hydrophilic compounds into cells: lessons from homeopeptides. Curr.Opin.Neurobiol. 1996. 6, 629-634 et Vives, E. et al., A 20 truncated HIV-1 Tat protein basic domain rapidly translocates through the plasma membrane and accumulates in the cell nucleus. J.Biol.Chem. 1997. 272, 16010-16017) ou soit encore des particules telles que les nanoparticules et les liposomes (Douglas, S.J. et al., Nanoparticles in drug delivery. Crit.Rev.Ther.Drug Carrier.Syst. 1987. 3, 233-261 et Gregoriadis, G. et al., Liposomes in drug delivery. 25 Clinical, diagnostic and ophthalmic potential. Drugs 1993. 45 , 15-28).

Dans un mode de réalisation préférentiel, les dérivés de benzo-indole sont des dérivés de pyrido-carbazole, et dans la formule I, lorsque X représente CR4, le cycle A représente



ou

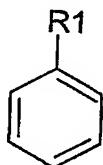


R1 représente un groupement  $-N-R_6R_7$  ou  $-NH-R_8$ , un atome d'hydrogène, un groupement  $-C=N-OH$  ou  $-O-C(=O)(CH_3)$  ou  $-C \equiv N$ ,

- 5 R3 représente un atome d'hydrogène,
- R4 représente un groupement hydroxy ou un groupement méthoxy éventuellement substitué par un groupement phényle,
- R13 représente un atome d'hydrogène, et
- R2, R5, R6, R7, R8, R9, R10, R11 et R12 sont tels que définis dans la formule I
- 10 précédente.

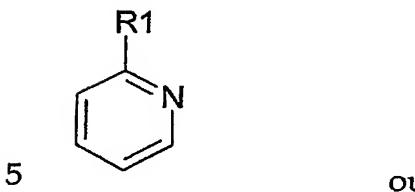
Dans un autre mode de réalisation préférentiel, les dérivés de benzo-indole sont des dérivés de benzo-carbazole, et dans la formule I, lorsque X représente CR<sub>4</sub>, le cycle A représente

15



- 20 R1 représente  $-NH-R_8$ ,
- R2 représente un groupement méthyle,
- R3 représente un atome d'hydrogène,
- R4 représente un groupement hydroxyle ou méthoxy.
- R12 et R11 représentent indépendamment l'un de l'autre un atome d'hydrogène ou un groupement défini ci-dessus.

Dans un autre mode de réalisation préférentiel, les dérivés de pyrido-indole sont des dérivés de pyrido-pyrrolo-isoquinoline, et dans la formule I, lorsque X représente N ou NR<sub>4</sub>, le cycle A représente



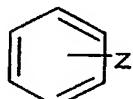
R1 représente un atome de chlore, un groupement amine, -N-R<sub>6</sub>R<sub>7</sub> ou -NH-R<sub>8</sub>,

R2 représente un atome d'hydrogène ou un groupement méthyle.

R<sub>3</sub> représente un atome d'hydrogène ou un groupement NH-R<sub>8</sub>

10 R4 représente un atome d'hydrogène ou un groupement méthyle,  
R5 et R11 représentent un atome d'hydrogène ou un groupement méthyle, et  
R6, R7, R8, R9, R10, R12 et R13 sont tels que définis dans la formule I précédente.

Dans encore un autre mode de réalisation préférentiel, les dérivés de pyrido-indole sont des dérivés de benzo-pyrido-indole, et dans la formule I, lorsque X représente N ou NR<sub>4</sub>, le cycle A représente



R3 représente un atome de chlore, un groupement amine, un groupement -NH-R6R7 ou -NH-R8.

20 R4 représente un atome d'hydrogène.

R5 représente un atome d'hydrogène ou un groupement méthyle

R2 et R11, lorsqu'ils sont représentés, représentent un atome d'hydrogène ou un groupement méthyle.

R13 représente un atome d'hydrogène et

25 Z, R6, R7, R8, R9, R10 et R12 sont tels que définis dans la formule I précédente.

Les composés préférentiels sont :

- la N'-(9-méthoxy-5,6,11-triméthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-yl)-N,N-diméthyl-propane-1,3-diamine,
- la N'-(2-méthoxy-6,11-diméthyl-5H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-yl)-N,N-diméthyl-  
5 propane-1,3-diamine,
- la 10-chloro-2,6-diméthyl-2H-pyrido[3',4':4,5]pyrrolo[2,3-g]isoquinoline,
- l'ester de l'acide 9-hydroxy-5-méthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-yl acétique,
- le 1-(3-diméthylamino-propylamino)5-méthyl-6H-pyrido[4,6-b]carbazol-9-ol,
- la 9-méthoxy-5-méthyl-6H-pyrido[4,3-b] carbazole-1-carbaldéhyde oxime,
- 10 • la N'-(9-méthoxy-5-méthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-11-yl)-N,N-diméthyl-  
propane-1,3-diamine,
- la N,N-diéthyl-N'-(9-méthoxy-5-méthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-yl)-  
propane-1,3-diamine,
- N'-(6,11-diméthyl-5H-pyrido[3',4':4,5]pyrrolo[2,3-g]isoquinolin-10-yl)-N,N-diméthyl-  
15 propane-1,3-diamine,
- l'allyl-(9-méthoxy-5,11-diméthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-yl)-amine,
- la N\*1\*,N\*1\*-Diéthyl-N\*4\*-(9-méthoxy-5-méthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-yl)-pentane-1,4-diamine,
- la N,N-diméthyl-N'-(6-méthyl-5H-pyrido[3',4':4,5]pyrrolo[2,3-g]isoquinolin-10-  
20 yl)-propane-1,3-diamine,
- l'iodure 9-méthoxy-1-[6-(9-méthoxy-5-méthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-ylamino)-hexylamino]-2,5-diméthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-2-iun,
- la {3-[4(3-amino-propyl)-pipérazin-1-yl]-propyl}-9-méthoxy-5-méthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-yl)-amine.
- 25 • la (3-imidazol-1-yl-propyl)-9-méthoxy-5-méthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-yl)-amine,
- la 9-méthoxy-5,6-diméthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-yl-(2,2,5,5-tétraméthyl-  
octazinan-1-yl)-amine.

- le 5,11-diméthyl-1-(3-méthyl-butylamino)-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-9-ol,
  - le 2-{(2-hydroxy-éthyl)-[3-(6-méthyl-5H-pyrido[3',4':4,5]pyrrolo[2,3-g]isoquinolin-10-ylamino}propyl]-amino-éthanol,
  - la N,N-diéthyl-N'-(6-méthyl-5H-pyrido[3',4':4,5]pyrrolo[2,3-g]isoquinolin-10-yl)-éthane-1,2-diamine,
  - la N'-(9-benzyloxy-6-méthoxyméthyl-5-méthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-yl)-N,N-diéthyl-propane-1,3-diamine,
  - le 1-(3-diéthylamino-propylamino)-6-méthoxyméthyl-5-méthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-9-ol,
- 10 • le 9-méthoxy-5-méthyl-4,6-dihydro-3H-carbazole,
- N\*1\*-(6-méthyl-5H-pyrido[3',4':4,5]pyrrolo[2,3-g]isoquinolin-10-yl)-propane-1,3-diamine,
  - le 1-(3-diéthylamino-propylamino)-5,6,11-triméthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-9-ol,
- 15 • la N\*1\*-(9-méthoxy-5,11-diméthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-yl)-propane-1,3-diamine,
- la N\*3\*-(5,6-diméthyl-5H-pyrido[3',4':4,5]pyrrolo[2,3-g]isoquinolin-10-yl)-N\*1\*,N\*1\*-diéthyl-butane-1,3-diamine,
  - la N,N-diéthyl-N'-9-méthoxy-5,6,11-triméthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-yl)-éthane-1,2-diaminé,
- 20 • la N-(6,11-diméthyl-5H-pyrido[3',4':4,5]pyrrolo[2,3-g]isoquinolin-10-yl)-N'-éthyl-propane-1,3-diamine,
- la N\*1\*-(9-méthoxy-5-méthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-yl)-propane-1,3-diamine,
- 25 • la N'-(5,6-diméthyl-5H-pyrido[3',4':4,5]pyrrolo[2,3-g]isoquinolin-10-yl)-N,N-diméthyl-propane-1,3-diamine,
- la N-(5,6-diméthyl-5H-pyrido[3',4':4,5]pyrrolo[2,3-g]isoquinolin-10-yl)-N'-éthyl-propane-1,3-diamine,
  - le 9-méthoxy-5-méthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazole-1-carbonitrile,
- 30 • le 1-(3-diéthylamino-propylamino)-5-méthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-9-ol,
- la (9-méthoxy-5,11-diméthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-yl)-(3-morpholin-4-yl-propyl)-amine,

- la N-éthyl-N'-(9-méthoxy-5-méthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-yl)-propane-1,3-diamine,
  - la N\*1\*-(9-méthoxy-5-méthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-yl)-pentane-1,5-diamine,
- 5 • la N\*1\*-(9-méthoxy-5-méthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-yl)-hexane-1,6-diamine,
- la N'- (9-méthoxy-5-méthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-yl)-N,N-diméthyl-éthane-1,2-diamine,
  - la N,N-diéthyl-N'-(9-méthoxy-5,11-diméthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-yl)-propane-1,3-diamine,
- 10 • la (9-méthoxy-5-méthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-yl)-(2-pyrrolidin-1-yl-éthyl)-amine,
- le 3-(9-méthoxy-5-méthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-ylamino)-propane-1,2-diol,
- 15 • le 1-diéthylamino-3-(9-méthoxy-5-méthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-ylamino)-propan-2-ol,
- la (3-imidazol-1-yl-propyl)-(6-méthyl-5H-pyrido[3',4':4,5]pyrrolo[2,3-g]isoquinolin-10-yl)-amine,
  - la décyl-(9-méthoxy-5,11-diméthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-yl)-amine,
- 20 • la N\*1\*-(3-méthoxy-10-méthyl-11H-benzo[g]pyrido[4,3-b]indol-7-yl)-butane-1,4-diamine,
- le 8-méthyl-11-(3-méthylamino-propylamino)-7H-benzo[e]pyrido[4,3-b]indol-3-ol,
  - le 1-diéthylamino-3-(9-méthoxy-5,11-diméthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-ylamino)-propan-2-ol,
- 25 • la N,N-diéthyl-N'-(9-méthoxy-5,6-diméthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-yl)-éthane-1,2-diamine.

- la N-éthyl-N'-(9-méthoxy-5,11-diméthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-yl)-propane-1,3-diamine,
  - la N-(5,6-diméthyl-5H-benzo[f]pyrido[4,3]indol-1-yl)-N'-éthyl-propane-1,3-diamine,
- 5 • la N'-(9-méthoxy-5,6-diméthyl-5H-benzo[f]pyrido[4,3-b]indol-1-yl)-N,N-diméthyl-propane-1,3-diamine,
- le 1-(3-diméthylamino-propylamino)-5,6-diméthyl-5H-benzo[f]pyrido[4,3-b]indol-9-ol,
  - la -(3-méthoxy-8-méthyl-7H-benzo[e]pyrido[4,3-b]indol-11-yl)-N'-méthyl-
- 10 propane-1,3-diamine,
- l'ester éthylique de l'acide 5-(7-chloro-10-méthyl-11H-benzo[g]pyrido[4,3-b]indol-3-yloxy)-pentanoïque,
  - la N'-(10,11-diméthyl-11H-3,9,11-triaza-benzo[b]fluoren-6-yl)-N,N-diméthyl-propane-1,3-diamine,
- 15 • la N,N-diéthyl-N'-(11-méthyl-11H-3,9,11-triaza-benzo[b]fluoren-6-yl)-propane-1,3-diamine,
- la N'-(7-méthoxy-10,11-diméthyl-10H-pyrido[2,3-b]carbazol-4-yl)-N,N-diméthyl-propane-1,3-diamine,
  - la N,N-diéthyl-N'-(7-méthoxy-10,11-diméthyl-10H-pyrido[2,3-b]carbazol-4-yl)-
- 20 propane-1,3-diamine,
- le 1-(3-diméthylamino-propylamino)-5,11-diméthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-9-ol,
  - la N,N-diéthyl-N'-(7-méthoxy-11-méthyl-10H-pyrido[2,3-b]carbazol-4-yl)-propane-1,3-diamine,
- 25 • la N,N-diméthyl-N'-(10-méthyl-11H-3,9,11-triaza-benzo[b]fluoren-6-yl)-propane-1,3-diamine,
- la N,N-diéthyl-N'-(7-méthoxy-5,11-diméthyl-10H-pyrido[2,3-b]carbazol-4-yl)-propane-1,3-diamine,
  - la N,N-diméthyl-N'-(10-méthyl-11H-3,9,11-triaza-benzo[b]fluoren-6-yl)-
- 30 propane-1,3-diamine,
- le 11-(3-diméthylamino-propylamino)-8-éthyl-7H-benzo[e]pyrido[4,3-b]indol-3-ol,

- le 7-(3-diéthylamino-propylamino)10,11-diméthyl-11H-benzo[g]pyrido[4,3-b]indol-4-ol,
- 11-(3-diméthylamino-propylamine)-7H-benzo[e]pyrido[4,3-b]indol-3-ol,
- la N<sup>1</sup>-(3-méthoxy-7H-benzo[e]pyrido[4,3-b]indol-11-yl)-N,N-diméthyl-propane-1,3-diamine,  
5
- la N<sup>1</sup>-8-éthyl-3-méthoxy-7-méthyl-7H-benzo[e]pyrido[4,3-b]indol-11-yl)-N,N-diméthyl-propane-1,3-diamine,
- le 11-(3-diméthylamino-propylamino)-8-méthyl-7H-benzo[e]pyrido[4,3-b]indol-2-ol,
- 10 • la N,N-diéthyl-N<sup>1</sup>-(3-méthoxy-10,11-diméthyl-11H-benzo[g]pyrido[4,3-b]indol-7-yl)-propane-1,3-diamine,
- le 11-(3-diméthylamino-propylamino)-7,8-diméthyl-7H-benzo[e]pyrido[4,3-b]indol-3-ol,
- la 7-(3-diéthylamino-propylamino)-10-méthyl-11H-benzo[g]pyrido[4,3-b]indol-4-ol,  
15
- la N<sup>1</sup>-(2-méthoxy-8-méthyl-7H-benzo[e]pyrido[4,3-b]indol-11-yl)-N,N-diméthyl-propane-1,3-diamine,
- la N<sup>1</sup>-(10,11-diméthyl-11H-benzo[g]pyrido[4,3-b]indol-7-yl)-N,N-diéthyl-propane-1,3-diamine,  
20
- la N<sup>1</sup>-(7,8-diméthyl-7H-benzo[e]pyrido[4,3-b]indol-11-yl)-N,N-diméthyl-propane-1,3-diamine,
- la N,N-diméthyl-N<sup>1</sup>-(10-méthyl-11H-benzo[g]pyrido[4,3-b]indol-7-yl)-propane-1,3-diamine,  
25
- le 7-(3-diéthylamino-propylamino)-10,11-diméthyl-11H-benzo[g]pyrido[4,3-b]indol-3-ol,
- la N,N-diéthyl-N<sup>1</sup>-(10-méthyl-11H-benzo[g]pyrido[4,3-b]indol-7-yl)-propane-1,3-diamine.

- le 7-(3-(diméthylamino-propylamino)-10,11-diméthyl-11H-benzo[g]pyrido[4,3-b]indol-4-ol,
  - la N,N-diméthyl-N'-(8-méthyl-7H-benzo[e]pyrido[4,3-b]indol-11-yl)-propane-1,3-diamine,
- 5     • le 11-(3-diméthylamino-2-méthyl-propylamino)-8-méthyl-7H-benzo[e]pyrido[4,3]indol-3-ol,
- la N\*1\*-(3-méthoxy-8-méthyl-7H-benzo[e]pyrido[4,3-b]indol-11-yl)-propane-1,3-diamine,
  - le 11-(3-amino-propylamino)-8-méthyl-7H-benzo[e]pyrido[4,3-b]indol-3-ol,
- 10    • la N\*1\*-(3-méthoxy-10-méthyl-11H-benzo[g]pyrido[4,3-b]indol-7-yl)-propane-1,3-diamine,
- le N'-(3-méthoxy-8-méthyl-7H-benzo[e]pyrido[4,3-b]indol-11-yl)-N,N-diméthyl-propane,
  - la N'-(4-méthoxy-8-méthyl-7H-benzo[e]pyrido[4,3-b]indol-11-yl)-N,N-diméthyl-propane-1,3-diamine,
- 15    • la N-(3-amino-propyl)N'-[3-(3-méthoxy-8-méthyl-7H-benzo[e]pyrido[4,3-b]indol-11-ylamino)-propyl]butane-1,4-diamine,
- la N\*1\*-(3-méthoxy-8-méthyl-7H-benzo[e]pyrido[4,3-b]indol-11-yl)-hexane-1,6-diamine,
- 20    • la N\*1\*-[3-(3-méthoxy-10-méthyl-11H-benzo[g]pyrido[4,3-b]indol-7-ylamino)-propyl]-propane-1,3-diamine,
- la N\*1\*-[3-(3-méthoxy-10-méthyl-11H-benzo[g]pyrido[4,3-b]indol-7-ylamino)-propyl]-N\*1\*-méthyl-propane-1,3-diamine,
  - la N\*1\*-[3-(3-méthoxy-8-méthyl-7H-benzo[e]pyrido[4,3-b]indol-11-ylamino)-propyl]-propane-1,3-diamine,
- 25    • la N-(5,6-diméthyl-5H-pyrido[3',4':4,5]pyrrolo[2,3-g]isoquinolin-10-yl)-N'-éthyl-propane-1,3-diamine.

Dans un autre mode de réalisation très préférentiel, les dérivés de pyrido-30 carbazole sont choisis dans le groupe constitué par :

- la N'-(9-méthoxy-5,6,11-triméthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-yl)-N,N-diméthyl-propane-1,3-diamine,

- l'ester de l'acide 9-hydroxy-5-méthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-yl acétique,
  - le 1-(3-diméthylamino-propylamino)5-méthyl-6H-pyrido[4,6-b]carbazol-9-ol,
  - la 9-méthoxy-5-méthyl-6H-pyrido[4,3-b] carbazole-1-carbaldéhyde oxime,
  - la N'(9-méthoxy-5-méthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-11-yl)-N,N-diméthyl-
- 5        propane-1,3-diamine,
- la N,N-diéthyl-N'-(9-méthoxy-5-méthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-yl)-propane-1,3-diamine,
  - l'allyl-(9-méthoxy-5,11-diméthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-yl)-amine,
  - la N\*1\*,N\*1\*-Diéthyl-N\*4\*-(9-méthoxy-5-méthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-yl)-pentane-1,4-diamine,
- 10      • la {3-[4(3-amino-propyl)-pipérazin-1-yl]-propyl}-9-méthoxy-5-méthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-yl)-amine,
- l'iодure 9-méthoxy-1-[6-(9-méthoxy-5-méthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-ylamino)-hexylamino]-2,5-diméthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-2-iум,
- 15      • la (3-imidazol-1-yl-propyl)-9-méthoxy-5-méthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-yl)-amine,
- la (9-méthoxy-5,6-diméthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-yl)-(2,2,6,6-tétraméthyl-pipéridin-4-yl)-amine,
  - l'acide N-éthyl-N-[3-(9-méthoxy-5,11-diméthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-ylamino)-propyl]-succinamique,
- 20      • le 5,11-diméthyl-1-(3-méthyl-butylamino)-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-9-ol,
- la N'-(9-benzyloxy-6-méthoxyméthyl-5-méthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-yl)-N,N-diéthyl-propane-1,3-diamine,
  - le 1-(3-diéthylamino-propylamino)-6-méthoxyméthyl-5-méthyl-6H-pyrido[4,3-
- 25      b]carbazol-9-ol,
- le 9-méthoxy-5-méthyl-4,6-dihydro-3H-pyrido[4,3-b]carbazole,
  - le 1-(3-diéthylamino-propylamino)-5,5,11-triméthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-9-ol.

- la N<sup>\*</sup>1<sup>\*</sup>-(9-méthoxy-5-méthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-yl)-propane-1,3-diamine,
  - le 9-méthoxy-5-méthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazole-1-carbonitrile,
  - le 1-(3-diéthylamino-propylamino)-5-méthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-9-ol,
- 5     • la (9-méthoxy-5,11-diméthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-yl)-(3-morpholin-4-yl-propyl)-amine,
- la N-éthyl-N<sup>1</sup>-(9-méthoxy-5-méthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-yl)-propane-1,3-diamine,
  - la N<sup>\*</sup>1<sup>\*</sup>-(9-méthoxy-5-méthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-yl)-pentane-1,5-diamine,
- 10    • la N<sup>\*</sup>1<sup>\*</sup>-(9-méthoxy-5-méthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-yl)-hexane-1,6-diamine,
- la N<sup>1</sup>-(9-méthoxy-5-méthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-yl)-N,N-diméthyl-éthane-1,2-diamine,
- 15    • la N,N-diéthyl-N<sup>1</sup>-(9-méthoxy-5,11-diméthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-yl)-propane-1,3-diamine,
- la (9-méthoxy-5-méthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-yl)-(2-pyrrolidin-1-yl-éthyl)-amine,
  - le 3-(9-méthoxy-5-méthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-ylamino)-propane-1,2-diol,
- 20    • le 1-diéthylamino-3-(9-méthoxy-5-méthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-ylamino)-propan-2-ol,
- la décyl-(9-méthoxy-5,11-diméthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-yl)-amine,
  - le 1-diéthylamino-3-(9-méthoxy-5,11-diméthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-ylamino)-propan-2-ol,
- 25    • la N,N-diéthyl-N<sup>1</sup>-(9-méthoxy-5,6-diméthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-yl)-éthane-1,2-diamine,
- la N-éthyl-N<sup>1</sup>-(9-méthoxy-5,11-diméthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-yl)-propane-1,3-diamine,
- 30    • la N<sup>1</sup>-(7-méthoxy-10,11-diméthyl-10H-pyrido[2,3-b]carbazol-4-yl)-N,N-diméthyl-propane-1,3-diamine,

- N,N-diéthyl-N'-(7-méthoxy-10,11-diméthyl-10H-pyrido[2,3-b]carbazol-4-yl)-propane-1,3-diamine,
  - le 1-(3-diméthylamino-propylamino)-5,11-diméthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-9-ol,
- 5     • la N,N-diéthyl-N'-(7-méthoxy-11-méthyl-10H-pyrido[2,3-b]carbazol-4-yl)-propane-1,3-diamine,
- la N,N-diéthyl-N'-(7-méthoxy-5,11-diméthyl-10H-pyrido[2,3-b]carbazol-4-yl)-propane-1,3-diamine.

10           Dans un mode de réalisation très préférentiel, les dérivés de benzo-carbazole sont :

- la N'-(2-méthoxy-6,11-diméthyl-5H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-yl)-N,N-diméthyl-propane-1,3-diamine.

15           Dans encore un autre mode de réalisation très préférentiel, les dérivés de pyrido-pyrrolo-isoquinoline sont choisis dans le groupe constitué par :

- la 10-chloro-2,6-diméthyl-2H-pyrido[3',4':4,5]pyrrolo[2,3-g]isoquinoline,
  - N'-(6,11-diméthyl-5H-pyrido[3',4':4,5]pyrrolo[2,3-g]isoquinolin-10-yl)-N,N-diméthyl-propane-1,3-diamine,
- 20     • la N-(5,6-diméthyl-5H-pyrido[3',4':4,5]pyrrolo[2,3-g]isoquinolin-10-yl)-propane-1,3-diamine,
- l'acide N-éthyl-N(3-6-méthyl-5H-pyrido[3',4':4,5]pyrrolo[2,3-g]isoquinolin-10-ylamino)-propyl]-succinamique,
- le 2-{(2-hydroxy-éthyl)-[3-(6-méthyl-5H-pyrido[3',4':4,5]pyrrolo[2,3-g]isoquinolin-10-ylamino)propyl]-amino-éthanol},
- 25     • la N,N-diéthyl-N'-(6-méthyl-5H-pyrido[3',4':4,5]pyrrolo[2,3-g]isoquinolin-10-yl)-ethane-1,3-diamine.

- la N-(6,11-diméthyl-5H-pyrido[3',4':4,5]pyrido[2,3-g]isoquinolin-10-yl)-N'-éthyl-propane-1,3-diamine,
  - la N'-(5,6-diméthyl-5H-pyrido[3'4':4,5]pyrrolo[2,3-g]isoquinolin-10-yl)-N,N-diméthyl-propane-1,3-diamine,
- 5 • la N-(5,6-diméthyl-5H-pyrido[3'4':4,5]pyrrolo[2,3-g]isoquinolin-10-yl)-N'-éthyl-propane-1,3-diamine,
- la (3-imidazol-1-yl-propyl)-(6-méthyl-5H-pyrido[3',4':4,5]pyrrolo[2,3-g]isoquinolin-10-yl)-amine,
  - la 6-méthyl-5H-pyrido[3',4':4,5]pyrrolo[2,3-g]isoquinolin-11-ylamine,
- 10 • la N,N-diéthyl-N'-(9-méthoxy-5,11-diméthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-yl)-propane-1,3-diamine,
- la N\*1\*,N\*10\*-Bis-(3-diéthylamino-propyl)-3,6-diméthyl-5H-pyrido[3',4':4,5]pyrrolo[2,3-g]isoquinoline-1,10-diamine,
  - la N'-(10,11-diméthyl-11H-3,9,11-triaza-benzo[b]fluoren-6-yl)-N,N-diméthyl-propane-1,3-diamine,
- 15 • la N,N-diéthyl-N'-(11-méthyl-11H-3,9,11-triaza-benzo[b]fluoren-6-yl)-propane-1,3-diamine,
- la N,N-diméthyl-N'-(10-méthyl-11H-3,9,11-triaza-benzo[b]fluoren-6-yl)-propane-1,3-diamine,
- 20 • la N,N-diméthyl-N'-(10-méthyl-11H-3,9,11-triaza-benzo[b]fluoren-6-yl)-propane-1,3-diamine,
- N-(5,6-diméthyl-5H-pyrido[3',4':4,5]pyrrolo[2,3-g]isoquinolin-10-yl)-N'-éthyl-propane-1,3-diamine.
- 25 Dans un autre mode de réalisation très préférentiel, les dérivés de benzo-pyrido-indole sont choisis dans le groupe constitué par :
- la N-(5,6-diméthyl-5H-benzo[f]pyrido[4,3]indol-1-yl)-N'-éthyl-propane-1,3-diamine,
  - la N'-(9-méthoxy-5,6-diméthyl-5H-benzo[f]pyrido[4,3-b]indol-1-yl)-N,N-diméthyl-propane-1,3-diamine,
  - le 1-(3-diméthylamino-propylamino)-5,6-diméthyl-5H-benzo[f]pyrido[4,3-b]indol-9-ol,

- la -(3-méthoxy-8-méthyl-7H-benzo[e]pyrido[4,3-b]indol-11-yl)-N'-méthyl-propane-1,3-diamine,
  - l'ester éthylique de l'acide 5-(7-chloro-10-méthyl-11H-benzo[g]pyrido[4,3-b]indol-3-yloxy)-pentanoïque,
- 5     • le 11-(3-diméthylamino-propylamino)-8-éthyl-7H-benzo[e]pyrido[4,3-b]indol-3-ol,
- le 7-(3-diéthylamino-propylamino)10,11-diméthyl-11H-benzo[g]pyrido[4,3-b]indol-4-ol,
  - 11-(3-diméthylamino-propylamine)-7H-benzo[e]pyrido[4,3-b]indol-3-ol,
- 10    • la N'-(3-méthoxy-7H-benzo[e]pyrido[4,3-b]indol-11-yl)-N,N-diméthyl-propane-1,3-diamine,
- la N'-8-éthyl-3-méthoxy-7-méthyl-7H-benzo[e]pyrido[4,3-b]indol-11-yl)-N,N-diméthyl-propane-1,3-diamine,
  - le 11-(3-diméthylamino-propylamino)-8-méthyl-7H-benzo[e]pyrido[4,3-b]indol-2-ol,
- 15    • la N,N-diéthyl-N'-(3-méthoxy-10,11-diméthyl-11H-benzo[g]pyrido[4,3-b]indol-7-yl)-propane-1,3-diamine,
- le 11-(3-diméthylamino-propylamino)-7,8-diméthyl-7H-benzo[e]pyrido[4,3-b]indol-3-ol,
- 20    • la 7-(3-diéméthylamino-propylamino)-10-méthyl-11H-benzo[g]pyrido[4,3-b]indol-4-ol,
- la N'-(2-méthoxy-8-méthyl-7H-benzo[e]pyrido[4,3-b]indol-11-yl)-N,N-diméthyl-propane-1,3-diamine,
  - la N'-(10,11-diméthyl-11H-benzo[g]pyrido[4,3-b]indol-7-yl)-N,N-diéthyl-propane-1,3-diamine,
- 25    • la N'-(7,8-diméthyl-7H-benzo[e]pyrido[4,3-b]indol-11-yl)-N,N-diméthyl-propane-1,3-diamine.

- la N,N-diéthyl-N'-(10-méthyl-11H-benzo[g]pyrido[4,3-b]indol-7-yl)-propane-1,3-diamine,
- la 4-méthoxy-10-méthyl-11H-benzo[g]pyrido[4,3-b]indol-7-ylamine,
- la N,N-diéthyl-N'-(3-méthoxy-10-méthyl-11H-benzo[g]pyrido[4,3-b]indol-7-yl)-propane-1,3-diamine,
- 5 • la N'-(4-méthoxy-10,11-diméthyl-11H-benzo[g]pyrido[4,3-b]indol-7-yl)-N,N-diméthyl-propane-1,3-diamine,
- le 7-(3-(diméthylamino-propylamino)-10,11-diméthyl-11H-benzo[g]pyrido[4,3-b]indol-4-ol,
- 10 • la N,N-diméthyl-N'-(8-méthyl-7H-benzo[e]pyrido[4,3-b]indol-11-yl)-propane-1,3-diamine,
- le 11-(3-diméthylamino-2-méthyl-propylamino)-8-méthyl-7H-benzo[e]pyrido[4,3]indol-3-ol,
- la N\*1\*-(3-méthoxy-8-méthyl-7H-benzo[e]pyrido[4,3-b]indol-11-yl)-propane-1,3-diamine,
- 15 • le 11-(3-amino-propylamino)-8-méthyl-7H-benzo[e]pyrido[4,3-b]indol-3-ol,
- la N\*1\*-(3-méthoxy-10-méthyl-11H-benzo[g]pyrido[4,3-b]indol-7-yl)-propane-1,3-diamine,
- le N'-(3-méthoxy-8-méthyl-7H-benzo[e]pyrido[4,3-b]indol-11-yl)-N,N-diméthyl-propane,
- 20 • la N'-(4-méthoxy-8-méthyl-7H-benzo[e]pyrido[4,3-b]indol-11-yl)-N,N-diméthyl-propane-1,3-diamine,
- la N-(3-amino-propyl)N'-[3-(3-méthoxy-8-méthyl-7H-benzo[e]pyrido[4,3-b]indol-11-ylamino)-propyl]butane-1,4-diamine,
- 25 • la N\*1\*-(3-méthoxy-8-méthyl-7H-benzo[e]pyrido[4,3-b]indol-11-yl)-hexane-1,6-diamine,
- la N\*1\*-[3-(3-méthoxy-10-méthyl-11H-benzo[g]pyrido[4,3-b]indol-7-ylamino)-propyl]-propane-1,3-diamine,
- la N\*1\*-[3-(3-méthoxy-10-méthyl-11H-benzo[g]pyrido[4,3-b]indol-7-ylamino)-propyl]-N\*1\*-méthyl-propane-1,3-diamine,
- 30 • la N\*1\*-[3-(3-méthoxy-8-méthyl-7H-benzo[e]pyrido[4,3-b]indol-11-ylamino)-propyl]-propane-1,3-diamine,

- la N<sup>1</sup>\*-(3-méthoxy-10-méthyl-11H-benzo[g]pyrido[4,3-b]indol-7-yl)-butane-1,4-diamine,
- le 8-méthyl-11-(3-méthylamino-propylamino)-7H-benzo[e]pyrido[4,3-b]indol-3-ol.

5

Dans un mode de réalisation encore plus préférentiel, les dérivés d'indole sont choisis dans le groupe constitué par :

- la (9-méthoxy-5,6-diméthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-yl)-(2,2,6,6-tétraméthyl-pipéridin-4-yl)-amine,
- 10 • le 5,11-diméthyl-1-(3-méthyl-butylamino)-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-9-ol,
- la (9-méthoxy-5-méthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-yl)-(2-pyrrolidin-1-yl-éthyl)-amine,
- la N,N-diéthyl-N<sup>1</sup>-(9-méthoxy-5,6-diméthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-yl)-éthane-1,2-diamine,
- 15 • la -(3-méthoxy-8-méthyl-7H-benzo[e]pyrido[4,3-b]indol-11-yl)-N'-méthyl-propane-1,3-diamine,
- la 7-(3-diéméthylamino-propylamino)-10-méthyl-11H-benzo[g]pyrido[4,3-b]indol-4-ol,
- la N<sup>1</sup>-(2-méthoxy-8-méthyl-7H-benzo[e]pyrido[4,3-b]indol-11-yl)-N,N-diméthyl-
- 20 propane-1,3-diamine,
- la N<sup>1</sup>-(10,11-diméthyl-11H-benzo[g]pyrido[4,3-b]indol-7-yl)-N,N-diéthyl-propane-1,3-diamine,
- la N<sup>1</sup>-(7,8-diméthyl-7H-benzo[e]pyrido[4,3-b]indol-11-yl)-N,N-diméthyl-propane-1,3-diamine,
- 25 • la N,N-diméthyl-N<sup>1</sup>-(10-méthyl-11H-benzo[g]pyrido[4,3-b]indol-7-yl)-propane-1,3-diamine.
- le 11,11-diéthyl-11H-(10-méthyl-11H-benzo[g]pyrido[4,3-b]indol-7-yl)-propane-1,3-diamine.

- le 11-(3-diméthylamino-2-méthyl-propylamino)-8-méthyl-7H-benzo[e]pyrido[4,3]indol-3-ol,
- la N'-(4-méthoxy-8-méthyl-7H-benzo[e]pyrido[4,3-b]indol-11-yl)-N,N-diméthyl-propane-1,3-diamine,
- 5 • la N\*1\*-(3-méthoxy-8-méthyl-7H-benzo[e]pyrido[4,3-b]indol-11-yl)-hexane-1,6-diamine.

Dans un mode de réalisation préférentiel, les composés selon l'invention ont la capacité d'inhiber les processus d'épissage des ARN pré-messagers qui sont soit 10 constitutifs, soit, de manière plus spécifique, dépendants de séquences régulatrices appelées ESE (Exonic Splicing Enhancer), ISE (Intronic Splicing Enhancer), ESS (Exonic Splicing Silencer) et ISS (Intronic Splicing Silencer).

Dans un mode de réalisation encore plus préférentiel, les processus d'épissage sont soit constitutifs et/ou soit dépendants de séquences régulatrices 15 ESE.

Dans un autre mode de réalisation préférentiel selon l'invention, les maladies génétiques résultant de l'altération des processus d'épissage sont notamment le syndrome de frasier, la démence fronto-temporale, le parkinson lié au chromosome 20 17, l'encéphalopathie, la mucoviscidose atypique, des neuropathologies, et certains cancers dans lesquelles le processus global de l'épissage est affecté.

Dans un mode de réalisation selon l'invention, ledit médicament comprend également un excipient permettant de formuler les composés selon la formule I et ledit médicament se présente sous forme solide ou liquide pour être préparé et 25 administré par voie intraveineuse.

Les composés selon l'invention seront administrés de préférence par voie intraveineuse à une concentration de 80-100 mg/m<sup>2</sup> (cf. Paoletti C. *et al.*, Antitumor activity, pharmacology, and toxicity of ellipticine, ellipticinium, and 9-hydroxy derivatives : preliminary clinical trials of 2-methyl-9-hydroxy ellipticinium (NSC 30 264-137) in recent results in Cancer Research, vol 74, pp108-123, 1980, G. Mathé and F.M. Muggia, Eds (Springer-Verlag Pbl). La concentration sera choisie par

l'homme du métier selon l'organe ou tissu à traiter, l'état d'avancement de la maladie, et le mode de ciblage utilisé.

## 5 Description des figures :

Figure 1 : Analyse des produits d'épissage de l'ARN pré-messager Minx obtenus in vitro en présence de différents composés. La structure des différents produits d'épissage est indiquée. Le trait représente l'intron soit sous forme linéaire 10 ou en lasso (\*). Les rectangles représentent les deux exons du Minx.

Figure 2 : Analyse des produits d'épissage de l'ARN pré-messager M3S1 obtenus in vitro en présence de différents composés. La structure des différents produits d'épissage est indiquée. Les rectangles sont les exons. La partie noire du rectangle représente l'ESE. Le trait représente l'intron soit sous forme linéaire ou en 15 lasso (\*).

Figure 3 : Analyse de la formation des complexes d'épissage sur l'ARN pré-messager M3S1 en présence de différents composés.

20

Figure 4 : (A) Structure du transgène et les deux types de transcrits produits par épissage alternatif. Les flèches indiquent la position des amorces utilisées pour la PCR.

(B) Analyse en gel d'agarose 2% des produits de PCR. M 25 indique les marqueurs ADN correspondant à des multiples de 100 pairs de bases (pistes 1 et 6). Les PCR sont effectuées sur des ARNs issues de cellules non traitées (pistes 2 et 3), traitées par 1 unité du composé C7, et par 1 unité du composé C7 + 1 unité de l'enzym

FIGURE 1

Exemple 1 : Inhibition in vitro de l'épissage de deux types de pré-ARNm modèles

Les composés présentées dans les Tableaux 1 et 2 ci-après ont été testés dans des gammes de concentration de 1 µM, 10 µM et 100 µM, et sont sélectionnés dans un premier temps sur la base de leur capacité d'inhiber, in vitro, l'épissage de deux types de pré-ARNm modèles.

Tableau 1 :

10	CODE des MOLECULES	FORMULE CHIMIQUE	NOMENCLATURE
	C1		N-(9-Methoxy-5,6,11-trimethyl-5H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-yl)-N,N-dimethylpropane-1,3-diamine
15	C2		N-(2-Methoxy-6,11-dimethyl-5H-benz[b]carbazol-10-yl)-N,N-dimethylpropane-1,3-diamine
	C3		10-Chloro-2,6-dimethyl-2H-pyrido[3',4':4,5]pyrrolo[2,3-g]isoquinoline
20	C4		Acetic acid 9-hydroxy-5-methyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-yl ester
	C5		1-(3-Dimethylamino-propylamino)-5-methyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-9-ol

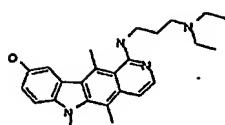
25

30

	C6		9-Methoxy-5-methyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazole-1-carbaldehyde oxime
5	C7		N-(9-Methoxy-5-methyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-yl)-N,N-dimethyl-propane-1,3-diamine
10	C8		N,N-Diethyl-N-(9-methoxy-5-methyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-yl)-propane-1,3-diamine
15	C9		N-(6,11-Dimethyl-5H-pyrido[3',4':4,5]pyrrolo[2,3-g]isoquinolin-10-yl)-N,N-dimethyl-propane-1,3-diamine
20	C10		Allyl-(9-methoxy-5,11-dimethyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-yl)-amine
25	C11		N^+1*,N^+1*-Diethyl-N^+4*- (9-methoxy-5-methyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-yl)-pentane-1,4-diamine
	C12		N,N-Dimethyl-N-(6-methyl-5H-pyrido[3',4':4,5]pyrrolo[2,3-g]isoquinolin-10-yl)-propane-1,3-diamine
	C13		9-Methoxy-1-[6-(9-methoxy-5-methyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-ylamino)-2,5-dimethyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-2-ium; Iodide
	C14		(3-{4-(3-Amino-propyl)-piperazin-1-yl}-propyl)-(9-methoxy-5-methyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-yl)-amine
	C15		(3-Imidazol-1-yl-propyl)-(9-methoxy-5-methyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-yl)-amine

	C16		(9-Methoxy-5,6-dimethyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-1(2H)-yl-(2,2,6,6-tetramethyl-piperidin-4-yl)-amine
5	C17		N-Ethyl-N-[3-(9-methoxy-5,11-dimethyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-ylamino)-propyl]-succinic acid
10	C18		N-Ethyl-N-[3-(6-methyl-5H-pyrido[3',4',5]pyrrolo[2,3-g]isoquinolin-10-ylamino)-propyl]-succinic acid
15	C19		5,11-Dimethyl-1-(3-methyl-butylamino)-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-9-ol
20	C20		2-[(2-Hydroxy-ethyl)-[3-(8-methyl-5H-pyrido[3',4',5]pyrrolo[2,3-g]isoquinolin-10-ylamino)-propyl]-amino]-ethanol
25	C21		N,N-Diethyl-N-(6-methyl-5H-pyrido[3',4',5]pyrrolo[2,3-g]isoquinolin-10-yl)-ethane-1,2-diamine
	C22		N-(9-Benzyl-oxy-6-methoxymethyl-5-methyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-yl)-N,N-diethyl-propane-1,3-diamine
	C23		1-(3-Diethylamino-propylamino)-6-methoxymethyl-5-methyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-9-ol
	C24		9-Methoxy-5-methyl-4,6-dihydro-3H-pyrido[4,3-b]carbazole
	C25		N*1-(6-Methyl-5H-pyrido[3',4':5,6]pyrrolo[2,3-g]isoquinolin-10-yl)-propane-1,3-diamine

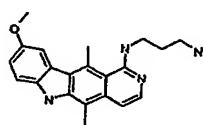
C26



1-(3-Diethylamino-propylamino)-5,6,  
11-trimethyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-9-ol

5

C27

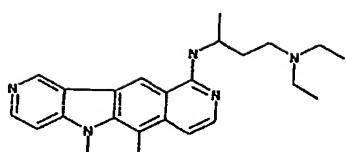


N<sup>1</sup>-(9-Methoxy-5,11-dimethyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-yl)-propane-1,3-diamine

10

15

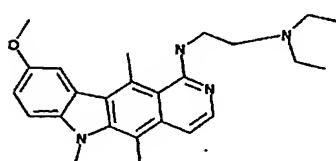
C28



N<sup>3</sup>-(5,6-dimethyl-5H-pyrido[3',4':4,5]pyrrolo[2,3-g]isoquinolin-10-yl)-N<sup>1</sup>,N<sup>1</sup>-diethylbutane-1,3-diamine

20

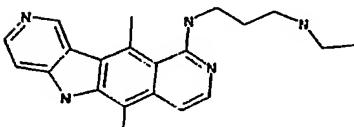
C29



N,N-Diethyl-N'-(9-methoxy-5,6,11-trimethyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-yl)-ethane-1,2-diamine

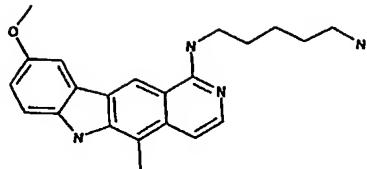
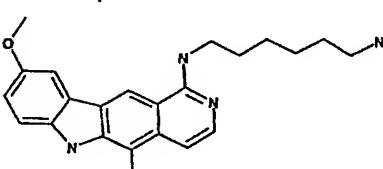
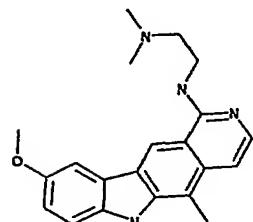
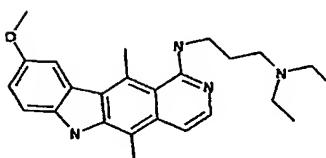
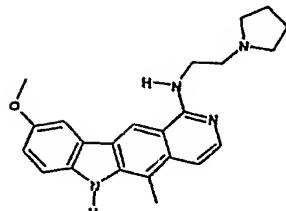
25

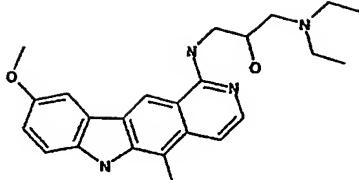
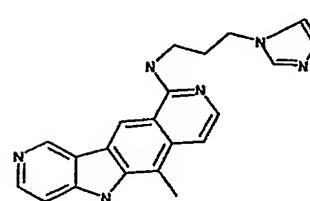
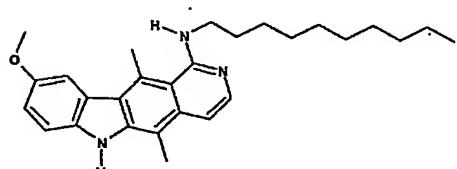
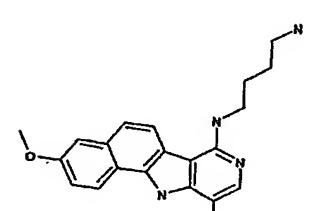
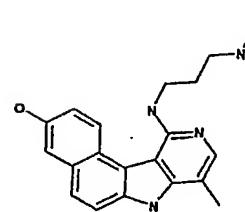
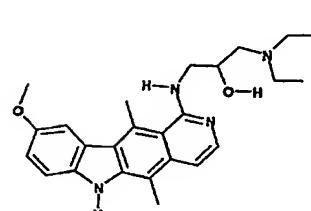
C30



N-(6,11-Dimethyl-5H-pyrido[3',4':4,5]pyrrolo[2,3-g]isoquinolin-10-yl)-N'-ethyl-propane-1,3-diamine

	C32		N-(5,6-Dimethyl-5H-pyrido[3',4':4,5]pyrrolo[2,3-g]isoquinolin-10-yl)-N,N-dimethyl-propane-1,3-diamine
5			
10	C33		N-(5,6-diméthyl-5H-pyrido[3',4':4,5]pyrrolo[2,3-g]isoquinolin-10-yl)-N'-éthyl-propane-1,3-diamine
15			
20	C34		9-Methoxy-5-methyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazole-1-carbonitrile
25	C35		1-(3-Diethylamino-propylamino)-5-methyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-8-ol
30	C36		(9-Methoxy-5,11-dimethyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-yl)-(3-morpholin-4-yl-propyl)-amine
	C37		N-Ethyl-N'-(9-methoxy-5-methyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-yl)-propane-1,3-diamine

	C38		N <sup>1</sup> -(9-Methoxy-5-methyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-yl)-pentane-1,5-diamine
5			
	C39		N <sup>1</sup> -(9-Methoxy-5-methyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-yl)-hexane-1,6-diamine
10			
	C40		N <sup>1</sup> -(9-Methoxy-5-methyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-yl)-N,N-dimethyl-ethane-1,2-diamine
15			
	C41		N,N-Diethyl-N <sup>1</sup> -(9-methoxy-5,11-dimethyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-yl)-propane-1,3-diamine
20			
	C42		(9-Methoxy-5-methyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-yl)-(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-amine
25			

	C44		1-Diethylamino-3-(9-methoxy-5-methyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-yl)aminopropan-2-ol
5			
10	C45		(3-Imidazol-1-yl-propyl)-(6-methyl-5H-pyrido[3',4':4,5]pyrrolo[2,3-g]soquinolin-10-yl)-amine
15	C46		Decyl-(9-methoxy-5,11-dimethyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-yl)-amine; c compound with but-2-enediolic acid
20	C47		N*1*-(3-Methoxy-10-methyl-11H-benzo[g]pyrido[4,3-b]indol-7-yl)-butane-1,4-diamine
25	C48		8-Methyl-11-(3-methylamino-propylamino)-7H-benzo[e]pyrido[4,3-b]indol-3-ol
30	C49		1-Diethylamino-3-(9-methoxy-5,11-dimethyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-ylamino)propan-2-ol

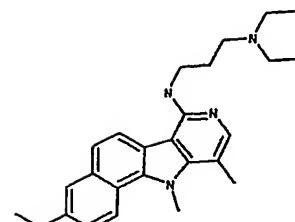
	C50		N,N-Diethyl-N'-(9-methoxy-5,6-dimethyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-yl)-ethane-1,2-diamine
5			
10	C51		N,N-Diethyl-N'-(9-methoxy-5,11-dimethyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-yl)-propane-1,3-diamine
15	C52		N*1*,N*10*-Bis-(3-diethylamino-propyl)-3,6-dimethyl-5H-pyrido[3',4':4,5]pyrrolo[2,3-g]isoquinoline-1,10-diamine
20	C53		N-Ethyl-N'-(9-methoxy-5,11-dimethyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-yl)-propane-1,3-diamine
25	C54		N-(5,6-Dimethyl-5H-benzof[f]pyrido[4,3-b]indol-1-yl)-N'-ethyl-propane-1,3-diamine

	C56		1-(3-Dimethylamino-propylamino)-5,6-dimethyl-5H-benzo[f]pyrido[4,3-b]indol-9-ol
5			
10	C57		N-(3-Methoxy-8-methyl-7H-benzo[e]pyrido[4,3-b]indol-11-yl)-N'-methyl-p propane-1,3-diamine
15	C58		5-(7-Chloro-10-methyl-11H-benzo[g]pyrido[4,3-b]indol-3-yloxy)-pentanoic acid ethyl ester
20	C59		N,N-Diethyl-N'-(7-methoxy-10,11-dimethyl-10H-pyrido[2,3-b]carbazol-4-yl)-propane-1,3-diamine
25	C60		N,N-Diethyl-N'-(11-methyl-11H-3,9,1-triaza-benzo[b]fluoren-6-yl)-propane-1,3-diamine
30	C61		N,N-Diethyl-N'-(7-methoxy-10,11-dimethyl-10H-pyrido[2,3-b]carbazol-4-yl)-propane-1,3-diamine

	C62		N,N-Diethyl-N'-(7-methoxy-10,11-dimethyl-10H-pyrido[2,3-b]carbazol-4-yl)-propane-1,3-diamine
5			
10	C63		1-(3-diméthylamino-propylamino)-C5,11-diméthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-9-ol
15	C64		N,N-Diethyl-N'-(7-methoxy-11-methyl-10H-pyrido[2,3-b]carbazol-4-yl)-propane-1,3-diamine
20	C65		N,N-Diethyl-N'-(10-methyl-11H-3,9,11-triaza-benzo[b]fluoren-6-yl)-propane-1,3-diamine
25	C66		N,N-Diethyl-N'-(7-methoxy-5,11-dimethyl-10H-pyrido[2,3-b]carbazol-4-yl)-propane-1,3-diamine

	C68		11-(3-Dimethylamino-propylamino)-8-ethyl-7H-benzo[e]pyrido[4,3-b]indol-3-ol
5			
10	C69		7-(3-Diethylamino-propylamino)-10,1-dimethyl-11H-benzo[g]pyrido[4,3-b]indol-4-ol
15	C70		11-(3-Dimethylamino-propylamino)-7H-benzo[e]pyrido[4,3-b]indol-3-ol
20	C71		N'-(3-Methoxy-7H-benzo[e]pyrido[4,3-b]indol-11-yl)-N,N-dimethyl-propane-1,3-diamine
25	C72		N'-(8-Ethyl-3-methoxy-7-methyl-7H-benzo[e]pyrido[4,3-b]indol-11-yl)-N,N-dimethyl-propane-1,3-diamine
30	C73		11-(3-Dimethylamino-propylamino)-8-methyl-7H-benzo[e]pyrido[4,3-b]indol-2-ol

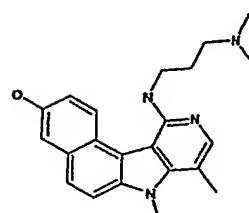
C74



N,N-Diethyl-N'-(3-methoxy-10,11-dimethyl-11H-benzo[g]pyrido[4,3-b]indol-7-yl)-propane-1,3-diamine

5

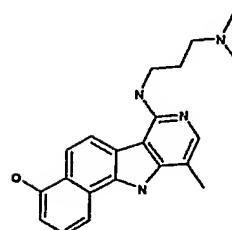
C75



11-(3-Dimethylamino-propylamino)-7,8-dimethyl-7H-benzo[e]pyrido[4,3-b]indol-3-ol

10

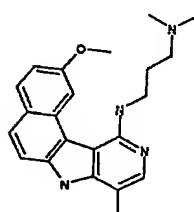
C76



7-(3-Dimethylamino-propylamino)-10-methyl-11H-benzo[g]pyrido[4,3-b]indol-4-ol

15

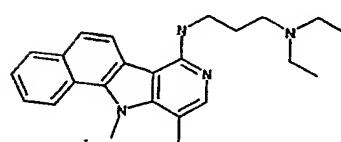
C77



N'-(2-Methoxy-8-methyl-7H-benzo[e]pyrido[4,3-b]indol-11-yl)-N,N-dimethyl-propane-1,3-diamine

20

C78



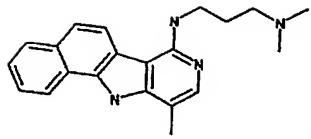
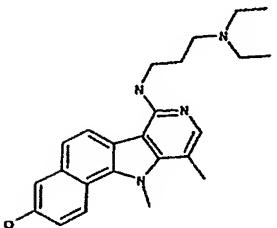
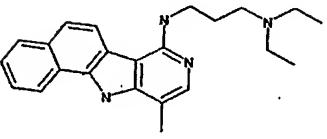
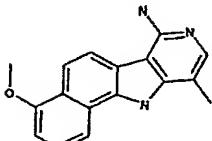
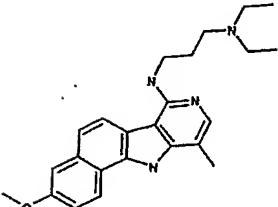
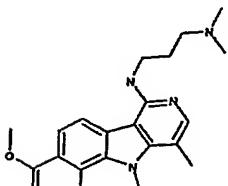
N'-(10,11-Dimethyl-11H-benzo[g]pyrido[4,3-b]indol-7-yl)-N,N-diethyl-propane-1,3-diamine

25

C79



N'-(7,8-Dimethyl-7H-benzo[e]pyrido[4,3-b]indol-11-yl)-N,N-dimethyl-propane-1,3-diamine

			N,N-Dimethyl-N'-(10-methyl-11H-benzo[g]pyrido[4,3-b]indol-7-yl)-propane-1,3-diamine
5	C80		7-(3-Diethylamino-propylamino)-10,1-dimethyl-11H-benzo[g]pyrido[4,3-b]indol-3-ol
10	C81		N,N-Diethyl-N'-(10-methyl-11H-benzo[g]pyrido[4,3-b]indol-7-yl)-propane-1,3-diamine
15	C82		4-Methoxy-10-methyl-11H-benzo[g]pyrido[4,3-b]indol-7-ylamine
20	C83		N,N-Diethyl-N'-(3-methoxy-10-methyl-11H-benzo[g]pyrido[4,3-b]indol-7-yl)-propane-1,3-diamine
25	C84		N'-(4-Methoxy-10,11-dimethyl-11H-benzo[g]pyrido[4,3-b]indol-7-yl)-N,N-dimethyl-propane-1,3-diamine
30	C85		

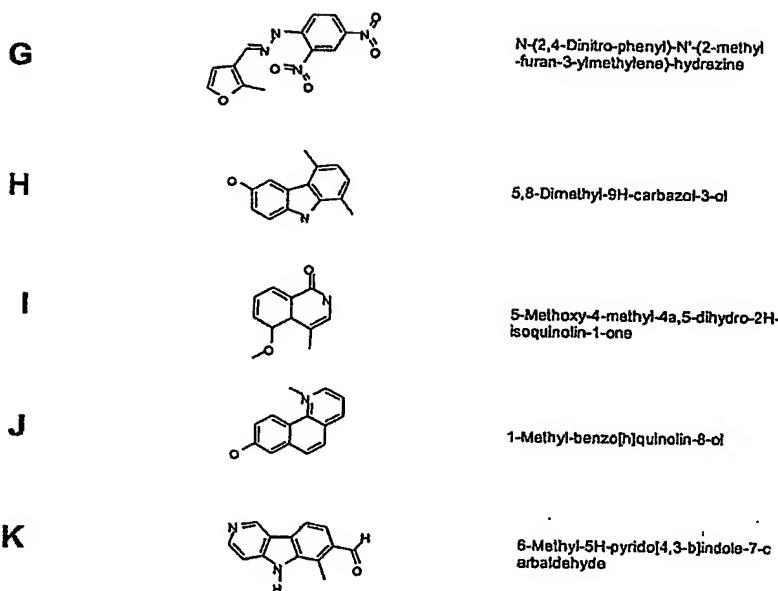
5	C86		7-(3-Dimethylamino-propylamino)-10,11-dimethyl-11H-benzo[g]pyrido[4,3-b]indol-4-ol
10	C87		N,N-Dimethyl-N'-(8-methyl-7H-benzo[e]pyrido[4,3-b]indol-11-yl)-propane-1,3-diamine
15	C88		11-(3-Dimethylamino-2-methyl-propylamino)-8-methyl-7H-benzo[e]pyrido[4,3-b]indol-3-ol
20	C89		N*1*-(3-Methoxy-8-methyl-7H-benzo[e]pyrido[4,3-b]indol-11-yl)-propane-1,3-diamine
25	C90		11-(3-Amino-propylamino)-8-methyl-7H-benzo[e]pyrido[4,3-b]indol-3-ol

			N'-(3-Methoxy-8-methyl-7H-benzo[e]pyrido[4,3-b]indol-11-yl)-N,N-dimethyl-propane-1,3-diamine
5	C92		N'-(3-Methoxy-8-methyl-7H-benzo[e]pyrido[4,3-b]indol-11-yl)-N,N-dimethyl-propane-1,3-diamine
10	C93		N'-(4-Methoxy-8-methyl-7H-benzo[e]pyrido[4,3-b]indol-11-yl)-N,N-dimethyl-propane-1,3-diamine
15	C94		N-(3-Amino-propyl)-N'-[3-(3-methoxy-8-methyl-7H-benzo[e]pyrido[4,3-b]indol-11-ylamino)-propyl]-butane-1,4-diamine
20	C95		N*1*-(3-Methoxy-8-methyl-7H-benzo[e]pyrido[4,3-b]indol-11-yl)-hexane-1,6-diamine
25	C96		N*1*-[3-(3-Methoxy-10-methyl-11H-benzog[e]pyrido[4,3-b]indol-7-ylamino)-propyl]-propane-1,3-diamine
30	C97		N*1*-[3-(3-Methoxy-10-methyl-11H-benzog[e]pyrido[4,3-b]indol-7-ylamino)-propyl]-N*1*-methyl-propane-1,3-diamine

C98 5	<p>Chemical structure C98: N<sup>1</sup>*-[3-(3-Methoxy-8-methyl-7H-benzo[e]pyrido[4,3-b]indol-11-ylamino)-propyl]-propane-1,3-diamine</p>	
C99 10	<p>Chemical structure C99: N-(5,6-Dimethyl-5H-pyrido[3',4':4,5]pyrrolo[2,3-g]isoquinolin-10-yl)-N'-ethyl-propane-1,3-diamine</p>	

Tableau 2 :

CODE des MOLECULES	FORMULE CHIMIQUE	NOMENCLATURE
A		6-(2-Dimethylamino-ethylamino)-benzo[c]phenanthridin-3-ol
B		1-(3-Dimethylamino-propylamino)-5-methyl-naphtho[2,3-g]isoquinoline-6,11-dione
D		8-Pyrrolidin-1-yl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazine
E		4-Chloro-2-methyl-5,6,7,8,9,10-hexahydro-3,10-daza-benzo[a]azulene
F		8-Hydroxy-2,3,4,9-tetrahydro-carbazol-1-one



Le Tableau 1 représente les composés selon l'invention et le Tableau 2 les composés testés ayant une structure chimique différente des composés selon 5 l'invention.

Le premier type de pré-messager correspond au Minx dérivé d'un transcrit d'adénovirus et dont l'épissage est constitutif (Zillmann, M. et al. (1988), Gel electrophoretic isolation of splicing complexes containing U1 small nuclear 10 ribonucleoprotein particles. Mol.Cell Biol. 8, 814-821). Ce pré-messager est obtenu sous forme radioactive par transcription *in vitro* selon un protocole fourni par la société Promega en utilisant 1 µg de plasmide linéarisé, 20 unités de la polymérase SP6 et 5 µM [ $\alpha$ -32P] UTP dans un volume de réaction de 25 µl.

50 fmoles de ce transcrit sont utilisées pour des réactions d'épissage standard contenant dans 20 µl : 10 mM Triéthanolamine pH 7,9 ; 50 mM KCl, 0,1 mM EDTA ; 10% glycérol ; 0,5 mM DTT ; 20 mM créatine phosphate ; 2,5 mM ATP ; 2,5 mM MgCl<sub>2</sub> et 6% polyvinylalcool. On laisse incuber les réactions pendant 1h à 30°C.

Pour tester l'effet des composés selon l'invention, 1 µl de la dilution 20 adéquate de chaque composé est ajouté au début de la réaction sous forme d'une

solution soluble dans du DMSO 10%.

Les ARNs produits au cours de la réaction d'épissage sont extraits, analysés sur un gel dénaturant de polyacrylamide 7% puis révélés par autoradiographie. Un exemple de l'inhibition de l'épissage du transcript Minx obtenu avec 10 µM du 5 composé C<sub>2</sub> (piste 4) est présenté sur la Figure 1.

Le second type de pré-messager M3S1 est dérivé du gène de la Béta-Globine humaine (Labourier, E. et al. (1999), Antagonism between RSF1 and SR proteins for both splice-site recognition in vitro and Drosophila development. Genes Dev. 10 13, 740-753) et son épissage est strictement dépendant d'une séquence auxiliaire ESE reconnue de manière spécifique par la protéine SR ASF/SF2. Les conditions de transcription, d'épissage et d'analyse des produits de ce pré-messager sont identiques à celles utilisées pour le pré-messager Minx.

Un exemple de l'inhibition de l'épissage de M3S1 obtenu avec 10 µM des 15 composés C<sub>2</sub>, C<sub>3</sub> et C<sub>14</sub> (pistes 4, 5 et 12) est présenté sur la Figure 2.

L'activité des produits a également été testée dans des réactions de formation de complexes d'épissage in vitro (Figure 3) comme décrit dans Pilch B. et al. (Specific inhibition of serine- and arginine-rich splicing factors phosphorylation, 20 spliceosome assembly, and splicing by the antitumor drug NB-506. Cancer Res.2001. 61, 6876-6884).

Les réactions d'épissage du transcript M3S1 en présence des différents composés selon l'invention réalisées dans les mêmes conditions que celles décrites pour la Figure 1 sont arrêtées après 30 minutes d'incubation par addition d'héparine 25 et de glycérol à une concentration finale de 1 mg/ml et 15%, respectivement. Les complexes d'épissage sont séparés sur un gel d'acrylamide 5% non dénaturant et sont révélés par autoradiographie.

Figure montrant la formation d'complexes d'épissage.

comprise entre 10 µM et 50 µM.

Exemple 2 : Inhibition in vivo de l'épissage ESE-dépendant de l'ARNm de la GFP (Green Fluorescent Protein)

5 Afin de tester l'efficacité des dérivés d'indole *ex vivo*, des lignées cellulaires HeLa de fibroblastes ont été établies exprimant de façon stable un transgène correspondant à la GFP dont la séquence a été interrompue par une séquence ESE flanquée de deux introns identiques du gène de la Béta-Globine humaine décrit dans l'exemple 1 (voir Fig. 4A).

10 Pour détecter les ARN messagers issus de l'épissage de ce gène, la technique de RT-PCR a été utilisée avec des amorces dans la séquence GFP de part et d'autre de l'ESE et les produits de PCR ont été analysés sur gel d'agarose.

15 Dans presque toutes les lignées établies, un seul fragment de 250 paires de bases (pb) est amplifié par PCR (Fig. 5A, pistes 2 et 3) et il correspond à un ARN messager qui a inclus l'ESE entre les deux séquences GFP.

Le résultat indique que l'ESE a un effet dominant et l'ARN messager produit après épissage contient les deux parties de la GFP interrompues par l'ESE (Fig. 4A, GFP-ESE-GFP).

A l'inverse, le traitement des cellules par des dérivés d'indole C<sub>28</sub> (piste 4) et 20 C<sub>14</sub> (piste 5) fait apparaître un fragment de 194 pb, au détriment du fragment 250 pb, qui ne contient plus de séquence ESE entre les séquences GFP, démontrant ainsi que certains dérivés d'indole selon l'invention peuvent supprimer l'effet des ESE dans les cellules.

25 Certains composés représentés dans le Tableau 1 ont été testé à une concentration au moins égale à 1 µM et se sont avérés inefficaces dans ce test à cette concentration puisqu'ils n'ont pas induit un changement dans le profil d'épissage du transgène GFP-ESE.

Néanmoins, on peut signaler que l'ESE du transgène GFP-ESE utilisé dans les expériences décrites ci-dessus est spécifique de la protéine SR SF2/ASF et il est 30 tout à fait probable que les autres composés selon l'invention représentés dans le Tableau 1 soient capables d'influencer l'épissage contrôlé par d'autres types d'ESE spécifiques des autres protéines SR (SC35, 9G8, SRp55, SRp40 ou SRp75). Cette

hypothèse est conforté par les résultats d'épissage in vitro représentés dans le tableau 3 ci-après qui indiquent que les composés C16, C19, C42, C50, C57, C76, C77, C78, C79, C80, C82, C85, C87, C88, C93 et C95 inhibent spécifiquement l'activité de la protéine SRP55. La présente invention englobe donc l'utilisation des composés 5 dérivés d'indole pour le traitement des maladies génétiques résultant de l'altération des processus d'épissage, soit consécutifs, soit dépendants de séquences régulatrices ESE, ISE, ESS ou ISS.

Tableau 3 :

10

15

20

25

	SF2	SRP55
C1	++++	++++
C2	++++	--
C3	++++	----
C5	++++	----
C8	++++	----
C9	++++	----
C10	----	---
C11	+/-	----
C12	++++	++++
C13	++++	/
C14	++++	++++
C15	----	----
C16	+/-	++++
C17	----	----
C18	—	—
C19	+/-	++++

	C24	----	----
	C25	----	----
	C26	++++	----
	C27	----	----
5	C28	+/-	----
	C29	++++	++++
	C30	++++	++++
	C31	++++	++++
	C32	++++	++++
10	C33	++++	++++
	C34	++++	----
	C35	++++	----
	C36	++++	++++
	C37	++++	++++
15	C38	++++	++++
	C39	+++	++++
	C40	+++	++++
	C41	+++	+++
	C42	---/+	+++
20	C43	+++	++++
	C44	+++	---
	C45	+++	---
	C46	+++	++++
25	C47	+++	---
	C48	+++	+++
	C49	+++	+++
	C50	---	+++
	C51	+++	---
30	C52	+++	+++
	C53	+++	+++
	C54	+++	++

	C55	+/-	+++
	C56	++++	+++
	C57	----	++++
	C58	++++	----
5	C59	+++++	++++
	C60	+++++	++++
	C61	+++++	++++
	C62	+++++	++++
	C64	++++	+++
10	C65	++++	+++
	C66	++++	++++
	C67	++++	++++
	C68	+/-	----
	C69	++++	++
15	C70	+/-	----
	C71	+/-	----
	C72	+/-	----
	C73	+++	---
20	C74	+++	++
	C75	+++	++
	C76	+/-	++
	C77	----	+
	C78	----	+
25	C79	----	++
	C80	+/-	++
	C81	++++	+++
	---	---	---
	---	---	---
	---	---	---
	---	---	---

C87	+/-	++
C88	+/-	++
C89	++++	+++
C90	++++	--
5	++++	---
C91	++++	---
C92	++++	---
C93	+/-	++++
C94	++++	++++
10	+/-	++++
C95	++++	++++
C96	++++	++++
C97	++++	---
C98	++++	++
C99	++++	/

15

20

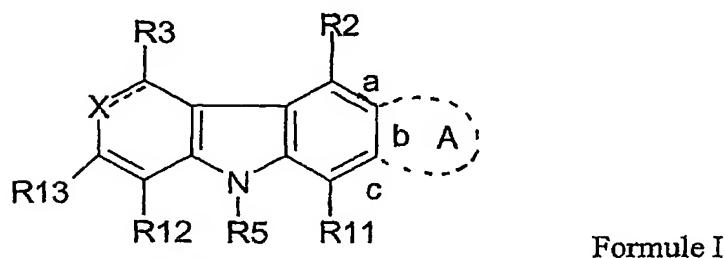
25

30

## REVENDICATIONS

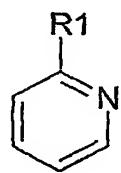
1. Utilisation de composés dérivés d'indole tels que dérivés de benzo-indole ou de pyrido-indole correspondant à la formule I suivante :

5

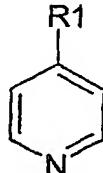


lorsque le cycle A est en position b : X représente N, NR<sub>4</sub> ou CR<sub>4</sub>  
et le cycle A correspond à

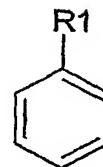
10



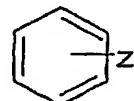
ou



ou



lorsque le cycle A est en position a ou c : X représente N  
et le cycle A correspond à



15 dans laquelle:

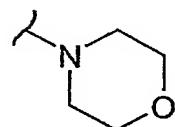
X représente N, CR<sub>4</sub> ou NR<sub>4</sub>,

       représente une double liaison lorsque X représente CR<sub>4</sub> ou H, et représente une simple liaison lorsque X représente NR<sub>4</sub>.

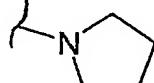
où R6 représente un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle de C1 à C3 éventuellement substitué par un ou plusieurs groupements hydroxy, et R7 représente :

- un atome d'hydrogène,
- 5 • un cycle en C6, saturé ou insaturé, comportant éventuellement un atome d'azote, et éventuellement substitué par un ou plusieurs groupements alkyles en C1 à C3, ou
- un groupement alkyle de C1 à C13 linéaire ou ramifié et/ou insaturé, dans lequel un ou plusieurs atomes de carbone peut être substitué par un atome d'azote et étant éventuellement substitué par un groupement tel que :

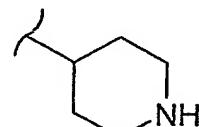
10



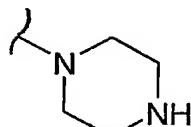
ou



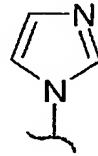
ou



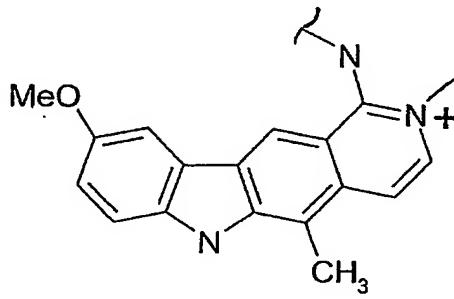
ou



ou



ou



15

ledit groupement étant éventuellement substitué par un groupement alkyle en C1 à C3 lui-même éventuellement substitué par un groupement amine,

20

- un groupement  $-NH-R_8$

où R8 représente un groupement alkyle-N-R9R10

où le groupement alkyle représente un groupement de C1 à C13 éventuellement insaturé et/ou substitué par un groupement alkyle en C1 à C3 et/ou un groupement hydroxyle,

R9 et R10 représentent chacun indépendamment un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle en C1 à C4 éventuellement substitué par un ou plusieurs groupements hydroxyle et/ou oxo,

R2 représente un atome d'hydrogène, un groupement méthyle ou un groupement –

- 5 NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>,

R3 représente un atome d'hydrogène, un atome d'halogène tel que F, Cl, Br, I, ou un groupement méthyle, amine ou méthoxyméthyle ou -NH-R8 tel que défini précédemment,

R4 représente un atome d'hydrogène, un groupement hydroxyle ou alkyle en C1-C6

- 10 ou un groupement méthoxy éventuellement substitué par un groupement phényle,

R5 représente un atome d'hydrogène, un groupement méthyle ou méthoxyméthyle,

Z représente un atome d'hydrogène ou un groupement hydroxyle ou méthoxy ou –O(C<sub>4</sub>H<sub>8</sub>)C=O(OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>),

R11 et R12 représentent indépendamment l'un de l'autre un atome d'hydrogène ou

- 15 un groupement alkyle en C1-C3,

R13 représente un atome d'hydrogène ou un groupement méthyle, et

les sels pharmaceutiquement acceptables desdits composés, leurs isomères et/ou mélanges de ceux-ci,

pour la préparation d'un médicament utile pour le traitement de maladies génétiques

- 20 résultant de l'altération des processus d'épissage.

2. Utilisation selon la revendication 1, caractérisée en ce que les dérivés de benzo-indole sont des dérivés de pyrido-carbazole, et dans la formule I, lorsque X représente CR4, le cycle A représente

25



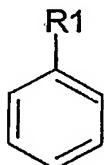
R3 représente un atome d'hydrogène,

R4 représente un groupement hydroxy ou un groupement méthoxy éventuellement substitué par un groupement phényle,

R13 représente un atome d'hydrogène, et

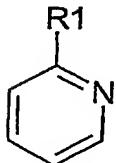
- 5 R2, R5, R6, R7, R8, R9, R10, R11 et R12 sont tels que définis dans la revendication 1.

3. Utilisation selon la revendication 1, caractérisée en ce que les dérivés de benzo-indole sont des dérivés de benzo-carbazole, et dans la formule I, lorsque X 10 représente CR4, le cycle A représente

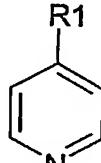


- 15 R1 représente -NH-R8,  
R2 représente un groupement méthyle,  
R3 représente un atome d'hydrogène,  
R4 représente un groupement hydroxyle ou méthoxy,  
R12 et R11 représentent indépendamment l'un de l'autre un atome d'hydrogène ou 20 un groupement méthyle,  
R13 représente un atome d'hydrogène, et  
R5, R8, R9 et R10 sont tels que définis dans la revendication 1.

4. Utilisation selon la revendication 1, caractérisée en ce que les dérivés de 25 pyrido-indole sont des dérivés de pyrido-pyrrolo-isoquinoline, et dans la formule I, lorsque X représente N ou NR4  
le cycle A représente



ou



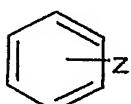
R1 représente un atome de chlore, un groupement amine, -N-R<sub>6</sub>R<sub>7</sub>, ou -NH-R<sub>8</sub>,

R2 représente un atome d'hydrogène ou un groupement méthyle,

R3 représente un atome d'hydrogène ou un groupement NH-R<sub>8</sub>,

- 5 R4 représente un atome d'hydrogène ou un groupement méthyle,  
 R5 et R11 représentent un atome d'hydrogène ou un groupement méthyle, et  
 R6, R7, R8, R9, R10, R12 et R13 sont tels que définis dans la revendication 1.

5. Utilisation selon la revendication 1, caractérisée en ce que les dérivés de  
 10 pyrido-indole sont des dérivés de benzo-pyrido-indole, et dans la formule I, lorsque  
 X représente N ou NR<sub>4</sub>, le cycle A représente



R3 représente un atome de chlore, un groupement amine, un groupement -NH-R<sub>6</sub>R<sub>7</sub> ou -NH-R<sub>8</sub>,

- 15 R4 représente un atome d'hydrogène,  
 R5 représente un atome d'hydrogène ou un groupement méthyle,  
 R2 et R11, lorsqu'ils sont représentés, représentent un atome d'hydrogène ou un groupement méthyle,  
 R13 représente un atome d'hydrogène, et  
 20 Z, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub>, R<sub>8</sub>, R<sub>9</sub>, R<sub>10</sub> et R<sub>12</sub> sont tels que définis dans la revendication 1.

6. Utilisation selon la revendication 1, caractérisée en ce que le composé est choisi dans le groupe constitué par :

- la N'-(9-méthoxy-5,6,11-triméthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-yl)-N,N-diméthyl-2-aminoguanidine.

25

- la 9-méthoxy-5-méthyl-6H-pyrido[4,3-b] carbazole-1-carbaldéhyde oxime,
- la N'(9-méthoxy-5-méthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-11-yl)-N,N-diméthyl-propane-1,3-diamine,
- la N,N-diéthyl-N'-(9-méthoxy-5-méthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-yl)-propane-1,3-diamine,
- 5      • N<sup>1</sup>-(6,11-diméthyl-5H-pyrido[3',4':4,5]pyrrolo[2,3-g]isoquinolin-10-yl)-N,N-diméthyl-propane-1,3-diamine,
- l'allyl-(9-méthoxy-5,11-diméthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-yl)-amine,
- la N\*1\*,N\*1\*-Diéthyl-N\*4\*-(9-méthoxy-5-méthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-yl)-pentane-1,4-diamine,
- 10     • la N,N-diméthyl-N'-(6-méthyl-5H-pyrido[3',4':4,5]pyrrolo[2,3-g]isoquinolin-10-yl)-propane-1,3-diamine,
- l'iode 9-méthoxy-1-[6-(9-méthoxy-5-méthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-ylamino)-hexylamino]-2,5-diméthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-2-iun,
- 15     • la {3-[4(3-amino-propyl)-pipérazin-1-yl]-propyl}-9-méthoxy-5-méthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-yl)-amine.
- la (3-imidazol-1-yl-propyl)-9-méthoxy-5-méthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-yl)-amine,
- la (9-méthoxy-5,6-diméthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-yl)-(2,2,6,6-tétraméthyl-
- 20     pipéridin-4-yl)-amine,
- l'acide N-éthyl-N-[3-(9-méthoxy-5,11-diméthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-ylamino)-propyl]-succinamique,
- l'acide N-éthyl-N(3-6-méthyl-5H-pyrido[3',4':4,5]pyrrolo[2,3-g]isoquinolin-10-ylamino)-propyl]-succinamique,
- 25     • le 5,11-diméthyl-1-(3-méthyl-butylamino)-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-9-ol,
- le 2-{(2-hydroxy-éthyl)-[3-(6-méthyl-5H-pyrido[3',4':4,5]pyrrolo[2,3-g]isoquinolin-10-ylamino)propyl]-amino-éthanol,
- la N,N-diéthyl-N'-(6-méthyl-5H-pyrido[3',4':4,5]pyrrolo[2,3-g]isoquinolin-10-yl)-éthane-1,2-diamine,
- 30     • la N'-(9-benzyloxy-6-méthoxyméthyl-5-méthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-yl)-N,N-diéthyl-propane-1,3-diamine,

- le 1-(3-diéthylamino-propylamino)-6-méthoxyméthyl-5-méthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-9-ol,
  - le 9-méthoxy-5-méthyl-4,6-dihydro-3H-pyrido[4,3-b]carbazole,
  - N\*1\*-(6-méthyl-5H-pyrido[3',4':4,5]pyrrolo[2,3-g]isoquinolin-10-yl)-propane-1,3-diamine,
- 5
- le 1-(3-diéthylamino-propylamino)-5,6,11-triméthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-9-ol,
  - la N\*1\*-(9-méthoxy-5,11-diméthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-yl)-propane-1,3-diamine,
- 10
- la N\*3\*-(5,6-diméthyl-5H-pyrido[3',4':4,5]pyrrolo[2,3-g]isoquinolin-10-yl)-N\*1\*,N\*1\*-diéthyl-butane-1,3-diamine,
  - la N,N-diéthyl-N'-9-méthoxy-5,6,11-triméthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-yl)-éthane-1,2-diamine,
  - la N-(6,11-diméthyl-5H-pyrido[3',4':4,5]pyrrolo[2,3-g]isoquinolin-10-yl)-N'-éthyl-propane-1,3-diamine,
- 15
- la N\*1\*-(9-méthoxy-5-méthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-yl)-propane-1,3-diamine,
  - la N'-(5,6-diméthyl-5H-pyrido[3'4':4,5]pyrrolo[2,3-g]isoquinolin-10-yl)-N,N-diméthyl-propane-1,3-diamine,
- 20
- la N-(5,6-diméthyl-5H-pyrido[3'4':4,5]pyrrolo[2,3-g]isoquinolin-10-yl)-N'-éthyl-propane-1,3-diamine,
  - le 9-méthoxy-5-méthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazole-1-carbonitrile,
  - le 1-(3-diéthylamino-propylamino)-5-méthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-9-ol,
- 25
- la (9-méthoxy-5,11-diméthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-yl)-(3-morpholin-4-yl-propyl)-amine,
  - la N-éthyl-N'-(9-méthoxy-5-méthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-yl)-propane-1,3-diamine.

- la N'-(9-méthoxy-5-méthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-yl)-N,N-diméthyl-éthane-1,2-diamine,
  - la N,N-diéthyl-N'-(9-méthoxy-5,11-diméthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-yl)-propane-1,3-diamine,
- 5 • la (9-méthoxy-5-méthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-yl)-(2-pyrrolidin-1-yl-éthyl)-amine,
- le 3-(9-méthoxy-5-méthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-ylamino)-propane-1,2-diol,
  - le 1-diéthylamino-3-(9-méthoxy-5-méthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-ylamino)-propan-2-ol,
- 10 • la (3-imidazol-1-yl-propyl)-(6-méthyl-5H-pyrido[3',4':4,5]pyrrolo[2,3-g]isoquinolin-10-yl)-amine,
- la décyl-(9-méthoxy-5,11-diméthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-yl)-amine,
  - la N\*1\*-(3-méthoxy-10-méthyl-11H-benzo[g]pyrido[4,3-b]indol-7-yl)-butane-15 1,4-diamine,
    - le 8-méthyl-11-(3-méthylamino-propylamino)-7H-benzo[e]pyrido[4,3-b]indol-3-ol,
    - le 1-diéthylamino-3-(9-méthoxy-5,11-diméthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-ylamino)-propan-2-ol,
- 20 • la N,N-diéthyl-N'-(9-méthoxy-5,6-diméthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-yl)-éthane-1,2-diamine,
- la N,N-diéthyl-N'-(9-méthoxy-5,11-diméthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-yl)-propane-1,3-diamine,
  - la N\*1\*,N\*10\*-Bis-(3-diéthylamino-propyl)-3,6-diméthyl-5H-pyrido[3',4':4,5]pyrrolo[2,3-g]isoquinoline-1,10-diamine,
- 25 • la N-éthyl-N'-(9-méthoxy-5,11-diméthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-yl)-propane-1,3-diamine,
- la N-(5,6-diméthyl-5H-benzo[f]pyrido[4,3]indol-1-yl)-N'-éthyl-propane-1,3-diamine,
- 30 • la N'-(9-méthoxy-5,6-diméthyl-5H-benzo[f]pyrido[4,3-b]indol-1-yl)-N,N-diméthyl-propane-1,3-diamine,

- le 1-(3-diméthylamino-propylamino)-5,6-diméthyl-5H-benzo[f]pyrido[4,3-b]indol-9-ol,
  - la -(3-méthoxy-8-méthyl-7H-benzo[e]pyrido[4,3-b]indol-11-yl)-N'-méthyl-propane-1,3-diamine,
- 5 • l'ester éthylique de l'acide 5-(7-chloro-10-méthyl-11H-benzo[g]pyrido[4,3-b]indol-3-yloxy)-pentanoïque,
- la N'-(10,11-diméthyl-11H-3,9,11-triaza-benzo[b]fluoren-6-yl)-N,N-diméthyl-propane-1,3-diamine,
  - la N,N-diéthyl-N'-(11-méthyl-11H-3,9,11-triaza-benzo[b]fluoren-6-yl)-propane-1,3-diamine,
- 10 • la N'-(7-méthoxy-10,11-diméthyl-10H-pyrido[2,3-b]carbazol-4-yl)-N,N-diméthyl-propane-1,3-diamine,
- la N,N-diéthyl-N'-(7-méthoxy-10,11-diméthyl-10H-pyrido[2,3-b]carbazol-4-yl)-propane-1,3-diamine,
- 15 • le 1-(3-diméthylamino-propylamino)-5,11-diméthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-9-ol,
- la N,N-diéthyl-N'-(7-méthoxy-11-méthyl-10H-pyrido[2,3-b]carbazol-4-yl)-propane-1,3-diamine,
  - la N,N-diméthyl-N'-(10-méthyl-11H-3,9,11-triaza-benzo[b]fluoren-6-yl)-propane-1,3-diamine,
- 20 • la N,N-diéthyl-N'-(7-méthoxy-5,11-diméthyl-10H-pyrido[2,3-b]carbazol-4yl)-propane-1,3-diamine,
- la N,N-diméthyl-N'-(10-méthyl-11H-3,9,11-triaza-benzo[b]fluoren-6-yl)-propane-1,3-diamine,
- 25 ○ le 11-(3-diméthylamino-propylamino)-8-éthyl-7H-benzo[e]pyrido[4,3-b]indol-3-ol,
- 10-(3-diméthylamino-propylamino)-10H-7,8-diméthyl-1,11-diazepan-11-yl-2-oxo-2,3-

- la N'-8-éthyl-3-méthoxy-7-méthyl-7H-benzo[e]pyrido[4,3-b]indol-11-yl)-N,N-diméthyl-propane-1,3-diamine,
  - le 11-(3-diméthylamino-propylamino)-8-méthyl-7H-benzo[e]pyrido[4,3-b]indol-2-ol,
- 5 • la N,N-diéthyl-N'-(3-méthoxy-10,11-diméthyl-11H-benzo[g]pyrido[4,3-b]indol-7-yl)-propane-1,3-diamine,
- le 11-(3-diméthylamino-propylamino)-7,8-diméthyl-7H-benzo[e]pyrido[4,3-b]indol-3-ol,
  - la 7-(3-diéméthylamino-propylamino)-10-méthyl-11H-benzo[g]pyrido[4,3-10 b]indol-4-ol,
  - la N'-(2-méthoxy-8-méthyl-7H-benzo[e]pyrido[4,3-b]indol-11-yl)-N,N-diméthyl-propane-1,3-diamine,
  - la N'-(10,11-diméthyl-11H-benzo[g]pyrido[4,3-b]indol-7-yl)-N,N-diéthyl-propane-1,3-diamine,
- 15 • la N'-(7,8-diméthyl-7H-benzo[e]pyrido[4,3-b]indol-11-yl)-N,N-diméthyl-propane-1,3-diamine,
- la N,N-diméthyl-N'-(10-méthyl-11H-benzo[g]pyrido[4,3-b]indol-7-yl)-propane-1,3-diamine,
  - le 7-(3-diéthylamino-propylamino)-10,11-diméthyl-11H-benzo[g]pyrido[4,3-20 b]indol-3-ol,
  - la N,N-diéthyl-N'-(10-méthyl-11H-benzo[g]pyrido[4,3-b]indol-7-yl)-propane-1,3-diamine,
  - la 4-méthoxy-10-méthyl-11H-benzo[g]pyrido[4,3-b]indol-7-ylamine,
  - la N,N-diéthyl-N'-(3-méthoxy-10-méthyl-11H-benzo[g]pyrido[4,3-b]indol-7-yl)-propane-1,3-diamine,
- 25 • la N'-(4-méthoxy-10,11-diméthyl-11H-benzo[g]pyrido[4,3-b]indol-7-yl)-N,N-diméthyl-propane-1,3-diamine,
- le 7-(3-(diméthylamino-propylamino)-10,11-diméthyl-11H-benzo[g]pyrido[4,3-b]indol-4-ol,
- 30 • la N,N-diméthyl-N'-(8-méthyl-7H-benzo[e]pyrido[4,3-b]indol-11-yl)-propane-1,3-diamine,

- le 11-(3-diméthylamino-2-méthyl-propylamino)-8-méthyl-7H-benzo[e]pyrido[4,3]indol-3-ol,
  - la N\*1\*-(3-méthoxy-8-méthyl-7H-benzo[e]pyrido[4,3-b]indol-11-yl)-propane-1,3-diamine,
- 5     • le 11-(3-amino-propylamino)-8-méthyl-7H-benzo[e]pyrido[4,3-b]indol-3-ol,
- la N\*1\*-(3-méthoxy-10-méthyl-11H-benzo[g]pyrido[4,3-b]indol-7-yl)-propane-1,3-diamine,
  - le N'- (3-méthoxy-8-méthyl-7H-benzo[e]pyrido[4,3-b]indol-11-yl)-N,N-diméthyl-propane,
- 10    • la N'-(4-méthoxy-8-méthyl-7H-benzo[e]pyrido[4,3-b]indol-11-yl)-N,N-diméthyl-propane-1,3-diamine,
- la N-(3-amino-propyl)N'-[3-(3-méthoxy-8-méthyl-7H-benzo[e]pyrido[4,3-b]indol-11-ylamino)-propyl]butane-1,4-diamine,
  - la N\*1\*-(3-méthoxy-8-méthyl-7H-benzo[e]pyrido[4,3-b]indol-11-yl)-hexane-1,6-diamine,
- 15    • la N\*1\*-[3-(3-méthoxy-10-méthyl-11H-benzo[g]pyrido[4,3-b]indol-7-ylamino)-propyl]-propane-1,3-diamine,
- la N\*1\*-[3-(3-méthoxy-10-méthyl-11H-benzo[g]pyrido[4,3-b]indol-7-ylamino)-propyl]-N\*1\*-méthyl-propane-1,3-diamine,
- 20    • la N\*1\*-[3-(3-méthoxy-8-méthyl-7H-benzo[e]pyrido[4,3-b]indol-11-ylamino)-propyl]-propane-1,3-diamine,
- la N-(5,6-diméthyl-5H-pyrido[3',4':4,5]pyrrolo[2,3-g]isoquinolin-10-yl)-N'-éthyl-propane-1,3-diamine.
- 25    7. Utilisation selon les revendications 1 et 2, caractérisée en ce que le composé est choisi dans le groupe constitué par :
- la 11-(3-diméthylamino-2-méthyl-propylamino)-8-méthyl-7H-benzo[e]pyrido[4,3]indol-3-ol,

- la N'(9-méthoxy-5-méthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-11-yl)-N,N-diméthyl-propane-1,3-diamine,
  - la N,N-diéthyl-N'-(9-méthoxy-5-méthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-yl)-propane-1,3-diamine,
- 5 • l'allyl-(9-méthoxy-5,11-diméthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-yl)-amine,
- l'iodure 9-méthoxy-1-[6-(9-méthoxy-5-méthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-ylamino)-hexylamino]-2,5-diméthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-2-i um,
- la N\*1\*,N\*1\*-Diéthyl-N\*4\*-(9-méthoxy-5-méthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-yl)-pentane-1,4-diamine,
- 10 • la {3-[4(3-amino-propyl)-pipérazin-1-yl]-propyl}-9-méthoxy-5-méthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-yl)-amine,
- la (3-imidazol-1-yl-propyl)-9-méthoxy-5-méthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-yl)-amine,
- la (9-méthoxy-5,6-diméthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-yl)-(2,2,6,6-tétraméthyl-15 pipéridin-4-yl)-amine,
- l'acide N-éthyl-N-[3-(9-méthoxy-5,11-diméthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-ylamino)-propyl]-succinamique,
- le 5,11-diméthyl-1-(3-méthyl-butylamino)-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-9-ol,
- la N'-(9-benzyloxy-6-méthoxyméthyl-5-méthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-yl)-N,N-diéthyl-propane-1,3-diamine,
- 20 • le 1-(3-diéthylamino-propylamino)-6-méthoxyméthyl-5-méthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-9-ol,
- le 9-méthoxy-5-méthyl-4,6-dihydro-3H-pyrido[4,3-b]carbazole,
- le 1-(3-diéthylamino-propylamino)-5,6,11-triméthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-9-ol,
- 25 • la N\*1\*-(9-méthoxy-5,11-diméthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-yl)-propane-1,3-diamine,
- la N,N-diéthyl-N'-9-méthoxy-5,6,11-triméthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-yl)-éthane-1,2-diamine,
- 30 • la N\*1\*-(9-méthoxy-5-méthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-yl)-propane-1,3-diamine,
- le 9-méthoxy-5-méthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazole-1-carbonitrile,

- le 1-(3-diéthylamino-propylamino)-5-méthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-9-ol,
  - la (9-méthoxy-5,11-diméthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-yl)-(3-morpholin-4-yl-propyl)-amine,
  - la N-éthyl-N'-(9-méthoxy-5-méthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-yl)-propane-1,3-diamine,
  - la N\*1\*-(9-méthoxy-5-méthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-yl)-pentane-1,5-diamine,
  - la N\*1\*-(9-méthoxy-5-méthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-yl)-hexane-1,6-diamine,
- 5
- la N'--(9-méthoxy-5-méthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-yl)-N,N-diméthyl-éthane-1,2-diamine,
  - la N,N-diéthyl-N'-(9-méthoxy-5,11-diméthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-yl)-propane-1,3-diamine,
  - la (9-méthoxy-5-méthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-yl)-(2-pyrrolidin-1-yl-éthyl)-amine,
- 10
- le 3-(9-méthoxy-5-méthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-ylamino)-propane-1,2-diol,
  - le 1-diéthylamino-3-(9-méthoxy-5-méthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-ylamino)-propan-2-ol,
- 15
- la décyl-(9-méthoxy-5,11-diméthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-yl)-amine,
  - le 1-diéthylamino-3-(9-méthoxy-5,11-diméthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-ylamino)-propan-2-ol,
  - la N,N-diéthyl-N'-(9-méthoxy-5,6-diméthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-yl)-éthane-1,2-diamine,
- 20
- la N-éthyl-N'-(9-méthoxy-5,11-diméthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-yl)-propane-1,3-diamine.
- 25
- la [1-(9-méthoxy-5,11-diméthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-yl)]-

- la N,N-diéthyl-N'-(7-méthoxy-11-méthyl-10H-pyrido[2,3-b]carbazol-4-yl)-propane-1,3-diamine,
- la N,N-diéthyl-N'-(7-méthoxy-5,11-diméthyl-10H-pyrido[2,3-b]carbazol-4yl)-propane-1,3-diamine.

5

8. Utilisation selon les revendications 1 et 3, caractérisée en ce que le composé est :

- la N'-(2-méthoxy-6,11-diméthyl-5H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-yl)-N,N-diméthyl-propane-1,3-diamine.

10

9. Utilisation selon les revendications 1 et 4, caractérisée en ce que le composé est choisi dans le groupe constitué par :

- la 10-chloro-2,6-diméthyl-2H-pyrido[3',4':4,5]pyrrolo[2,3-g]isoquinoline,
- N'-(6,11-diméthyl-5H-pyrido[3',4':4,5]pyrrolo[2,3-g]isoquinolin-10-yl)-N,N-diméthyl-propane-1,3-diamine,
- la N-(5,6-diméthyl-5H-pyrido[3',4':4,5]pyrrolo[2,3-g]isoquinolin-10-yl)-propane-1,3-diamine,
- l'acide N-éthyl-N(3-6-méthyl-5H-pyrido[3',4':4,5]pyrrolo[2,3-g]isoquinolin-10-ylamino)-propyl]-succinamique,
- le 2-{(2-hydroxy-éthyl)-[3-(6-méthyl-5H-pyrido[3',4':4,5]pyrrolo[2,3-g]isoquinolin-10-ylamino}propyl]-amino-éthanol,
- la N,N-diéthyl-N'-(6-méthyl-5H-pyrido[3',4':4,5]pyrrolo[2,3-g]isoquinolin-10-yl)-éthane-1,2-diamine,
- N\*1\*-(6-méthyl-5H-pyrido[3',4':4,5]pyrrolo[2,3-g]isoquinolin-10-yl)-propane-1,3-diamine,
- la N\*3\*-(5,6-diméthyl-5H-pyrido[3',4':4,5]pyrrolo[2,3-g]isoquinolin-10-yl)-N\*1\*,N\*1\*-diéthyl-butane-1,3-diamine,
- la N-(6,11-diméthyl-5H-pyrido[3',4':4,5]pyrrolo[2,3-g]isoquinolin-10-yl)-N'-éthyl-propane-1,3-diamine,
- la N'-(5,6-diméthyl-5H-pyrido[3',4':4,5]pyrrolo[2,3-g]isoquinolin-10-yl)-N,N-diméthyl-propane-1,3-diamine,

- la N-(5,6-diméthyl-5H-pyrido[3'4':4,5]pyrrolo[2,3-g]isoquinolin-10-yl)-N'-éthyl-propane-1,3-diamine,
  - la (3-imidazol-1-yl-propyl)-(6-méthyl-5H-pyrido[3',4':4,5]pyrrolo[2,3-g]isoquinolin-10-yl)-amine,
- 5     • la 6-méthyl-5H-pyrido[3',4':4,5]pyrrolo[2,3-g]isoquinolin-11-ylamine,
- la N-N-diéthyl-N'-(9-méthoxy-5,11-diméthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-yl)-propane-1,3-diamine,
  - la N\*1\*,N\*10\*-Bis-(3-diéthylamino-propyl)-3,6-diméthyl-5H-pyrido[3',4':4,5]pyrrolo[2,3-g]isoquinoline-1,10-diamine,
- 10    • la N'-(10,11-diméthyl-11H-3,9,11-triaza-benzo[b]fluoren-6-yl)-N,N-diméthyl-propane-1,3-diamine,
- la N,N-diéthyl-N'-(11-méthyl-11H-3,9,11-triaza-benzo[b]fluoren-6-yl)-propane-1,3-diamine,
  - la N,N-diméthyl-N'-(10-méthyl-11H-3,9,11-triaza-benzo[b]fluoren-6-yl)-propane-1,3-diamine,
- 15    • la N,N-diméthyl-N'-(10-méthyl-11H-3,9,11-triaza-benzo[b]fluoren-6-yl)-propane-1,3-diamine,
- la N,N-diméthyl-N'-(10-méthyl-11H-3,9,11-triaza-benzo[b]fluoren-6-yl)-propane-1,3-diamine,
  - N-(5,6-diméthyl-5H-pyrido[3',4':4,5]pyrrolo[2,3-g]isoquinolin-10-yl)-N'-éthyl-propane-1,3-diamine.
- 20
10. Utilisation selon les revendications 1 et 5, caractérisée en ce que le composé est choisi dans le groupe constitué par :
- la N-(5,6-diméthyl-5H-benzo[f]pyrido[4,3]indol-1-yl)-N'-éthyl-propane-1,3-diamine,
  - 25    • la N'-(9-méthoxy-5,6-diméthyl-5H-benzo[f]pyrido[4,3-b]indol-1-yl)-N,N-diméthyl-propane-1,3-diamine,
  - la 1-(3-diméthylamino-propylamino)-5,6-diméthyl-5H-benzo[f]indol-1-ylamine.

- le 11-(3-diméthylamino-propylamino)-8-éthyl-7H-benzo[e]pyrido[4,3-b]indol-3-ol,
  - le 7-(3-diéthylamino-propylamino)10,11-diméthyl-11H-benzo[g] pyrido[4,3-b]indol-4-ol,
- 5     • 11-(3-diméthylamino-propylamine)-7H-benzo[e]pyrido[4,3-b]indol-3-ol,
- la N'-(3-méthoxy-7H-benzo[e]pyrido[4,3-b]indol-11-yl)-N,N-diméthyl-propane-1,3-diamine,
  - la N'-8-éthyl-3-méthoxy-7-méthyl-7H-benzo[e]pyrido[4,3-b]indol-11-yl)-N,N-diméthyl-propane-1,3-diamine,
- 10    • le 11-(3-diméthylamino-propylamino)-8-méthyl-7H-benzo[e]pyrido[4,3-b]indol-2-ol,
- la N,N-diéthyl-N'-(3-méthoxy-10,11-diméthyl-11H-benzo[g]pyrido[4,3-b]indol-7-yl)-propane-1,3-diamine,
  - le 11-(3-diméthylamino-propylamino)-7,8-diméthyl-7H-benzo[e]pyrido[4,3-b]indol-3-ol,
- 15    • la 7-(3-diéthylamino-propylamino)-10-méthyl-11H-benzo[g]pyrido[4,3-b]indol-4-ol,
- la N'-(2-méthoxy-8-méthyl-7H-benzo[e]pyrido[4,3-b]indol-11-yl)-N,N-diméthyl-propane-1,3-diamine,
- 20    • la N'-(10,11-diméthyl-11H-benzo[g]pyrido[4,3-b]indol-7-yl)-N,N-diéthyl-propane-1,3-diamine,
- la N'-(7,8-diméthyl-7H-benzo[e]pyrido[4,3-b]indol-11-yl)-N,N-diméthyl-propane-1,3-diamine,
  - la N,N-diméthyl-N'-(10-méthyl-11H-benzo[g]pyrido[4,3-b]indol-7-yl)-propane-1,3-diamine,
- 25    • le 7-(3-diéthylamino-propylamino)-10,11-diméthyl-11H-benzo[g]pyrido[4,3-b]indol-3-ol,
- la N,N-diéthyl-N'-(10-méthyl-11H-benzo[g]pyrido[4,3-b]indol-7-yl)-propane-1,3-diamine,
- 30    • la 4-méthoxy-10-méthyl-11H-benzo[g]pyrido[4,3-b]indol-7-ylamine,
- la N,N-diéthyl-N'-(3-méthoxy-10-méthyl-11H-benzo[g]pyrido[4,3-b]indol-7-yl)-propane-1,3-diamine,

- la N<sup>1</sup>-(4-méthoxy-10,11-diméthyl-11H-benzo[g]pyrido[4,3-b]indol-7-yl)-N,N-diméthyl-propane-1,3-diamine,
  - le 7-(3-(diméthylamino-propylamino)-10,11-diméthyl-11H-benzo[g]pyrido[4,3-b]indol-4-ol,
- 5     • la N,N-diméthyl-N<sup>1</sup>-(8-méthyl-7H-benzo[e]pyrido[4,3-b]indol-11-yl)-propane-1,3-diamine,
- le 11-(3-diméthylamino-2-méthyl-propylamino)-8-méthyl-7H-benzo[e]pyrido[4,3]indol-3-ol,
  - la N<sup>\*1</sup>-(3-méthoxy-8-méthyl-7H-benzo[e]pyrido[4,3-b]indol-11-yl)-propane-1,3-diamine,
- 10    • le 11-(3-amino-propylamino)-8-méthyl-7H-benzo[e]pyrido[4,3-b]indol-3-ol,
- la N<sup>\*1</sup>-(3-méthoxy-10-méthyl-11H-benzo[g]pyrido[4,3-b]indol-7-yl)-propane-1,3-diamine,
  - le N<sup>1</sup>-(3-méthoxy-8-méthyl-7H-benzo[e]pyrido[4,3-b]indol-11-yl)-N,N-diméthyl-propane,
- 15    • la N<sup>1</sup>-(4-méthoxy-8-méthyl-7H-benzo[e]pyrido[4,3-b]indol-11-yl)-N,N-diméthyl-propane-1,3-diamine,
- la N-(3-amino-propyl)N<sup>1</sup>-[3-(3-méthoxy-8-méthyl-7H-benzo[e]pyrido[4,3-b]indol-11-ylamino)-propyl]butane-1,4-diamine,
- 20    • la N<sup>\*1</sup>-(3-méthoxy-8-méthyl-7H-benzo[e]pyrido[4,3-b]indol-11-yl)-hexane-1,6-diamine,
- la N<sup>\*1</sup>-[3-(3-méthoxy-10-méthyl-11H-benzo[g]pyrido[4,3-b]indol-7-ylamino)-propyl]-propane-1,3-diamine,
  - la N<sup>\*1</sup>-[3-(3-méthoxy-10-méthyl-11H-benzo[g]pyrido[4,3-b]indol-7-ylamino)-propyl]-N<sup>\*1</sup>-méthyl-propane-1,3-diamine,
- 25    • la N<sup>\*1</sup>-[3-(3-méthoxy-8-méthyl-7H-benzo[e]pyrido[4,3-b]indol-11-ylamino)-propyl]-propane-1,3-diamine.

11. Utilisation selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce que le composé est choisi dans le groupe constitué par :
- la (9-méthoxy-5,6-diméthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-yl)-(2,2,6,6-tétraméthyl-pipéridin-4-yl)-amine,
- 5    • le 5,11-diméthyl-1-(3-méthyl-butylamino)-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-9-ol,
- la (9-méthoxy-5-méthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-yl)-(2-pyrrolidin-1-yl-éthyl)-amine,
- 10    • la N,N-diéthyl-N'-(9-méthoxy-5,6-diméthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-yl)-éthane-1,2-diamine,
- la -(3-méthoxy-8-méthyl-7H-benzo[e]pyrido[4,3-b]indol-11-yl)-N'-méthyl-propane-1,3-diamine,
- 15    • la 7-(3-diéméthylamino-propylamino)-10-méthyl-11H-benzo[g]pyrido[4,3-b]indol-4-ol,
- la N'-(2-méthoxy-8-méthyl-7H-benzo[e]pyrido[4,3-b]indol-11-yl)-N,N-diméthyl-
- 20    15 propane-1,3-diamine,
- la N'-(10,11-diméthyl-11H-benzo[g]pyrido[4,3-b]indol-7-yl)-N,N-diéthyl-
- 25    propane-1,3-diamine,
- la N'-(7,8-diméthyl-7H-benzo[e]pyrido[4,3-b]indol-11-yl)-N,N-diméthyl-
- 30    propane-1,3-diamine,
- la N,N-diméthyl-N'-(10-méthyl-11H-benzo[g]pyrido[4,3-b]indol-7-yl)-propane-1,3-diamine,
- la N,N-diéthyl-N'-(10-méthyl-11H-benzo[g]pyrido[4,3-b]indol-7-yl)-propane-1,3-diamine,
- la N'-(4-méthoxy-10,11-diméthyl-11H-benzo[g]pyrido[4,3-b]indol-7-yl)-N,N-diméthyl-propane-1,3-diamine,
- la N,N-diméthyl-N'-(8-méthyl-7H-benzo[e]pyrido[4,3-b]indol-11-yl)-propane-1,3-diamine,
- le 11-(3-diméthylamino-2-méthyl-propylamino)-8-méthyl-7H-benzo[e]pyrido[4,3-b]indol-3-ol,
- la N'-(4-méthoxy-8-méthyl-7H-benzo[e]pyrido[4,3-b]indol-11-yl)-N,N-diméthyl-propane-1,3-diamine,

- la N<sup>1</sup>\*-(3-méthoxy-8-méthyl-7H-benzo[e]pyrido[4,3-b]indol-11-yl)-hexane-1,6-diamine.

12. Utilisation selon la revendication 1, caractérisée en ce que les processus d'épissage sont soit constitutifs, soit dépendants de séquences régulatrices ESE, ISE, ESS ou ISS.

13. Utilisation selon la revendication 12, caractérisée en ce que les processus d'épissage sont soit constitutifs, soit dépendants de séquences régulatrices ESE.

10

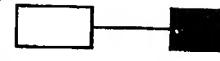
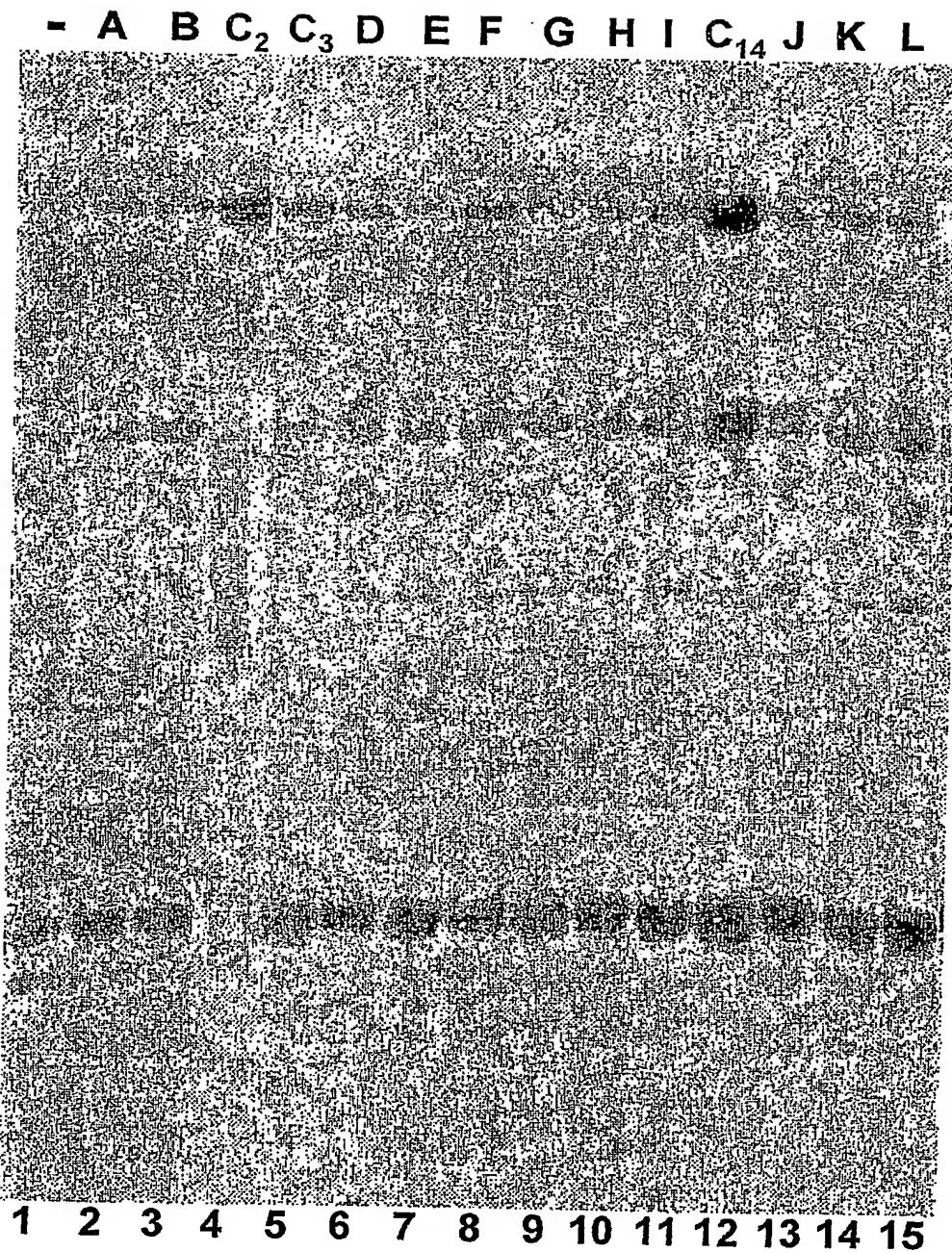
14. Utilisation selon la revendication 1, caractérisée en ce que les maladies génétiques résultant de l'altération des processus d'épissage sont notamment le syndrome de frasier, la démence fronto-temporale, le parkinson lié au chromosome 17, l'encéphalopathie, la mucoviscidose atypique, des neuropathologies, et certains cancers dans lesquelles le processus global de l'épissage est affecté.

15. Utilisation selon la revendication 1, caractérisée en ce que ledit médicament comprend également un excipient permettant de formuler les composés selon la formule I.

20

16. Utilisation selon la revendication 15, caractérisée en ce que ledit médicament se présente sous forme solide ou liquide pour être préparé et administré par voie intraveineuse.

25



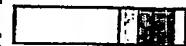
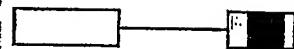
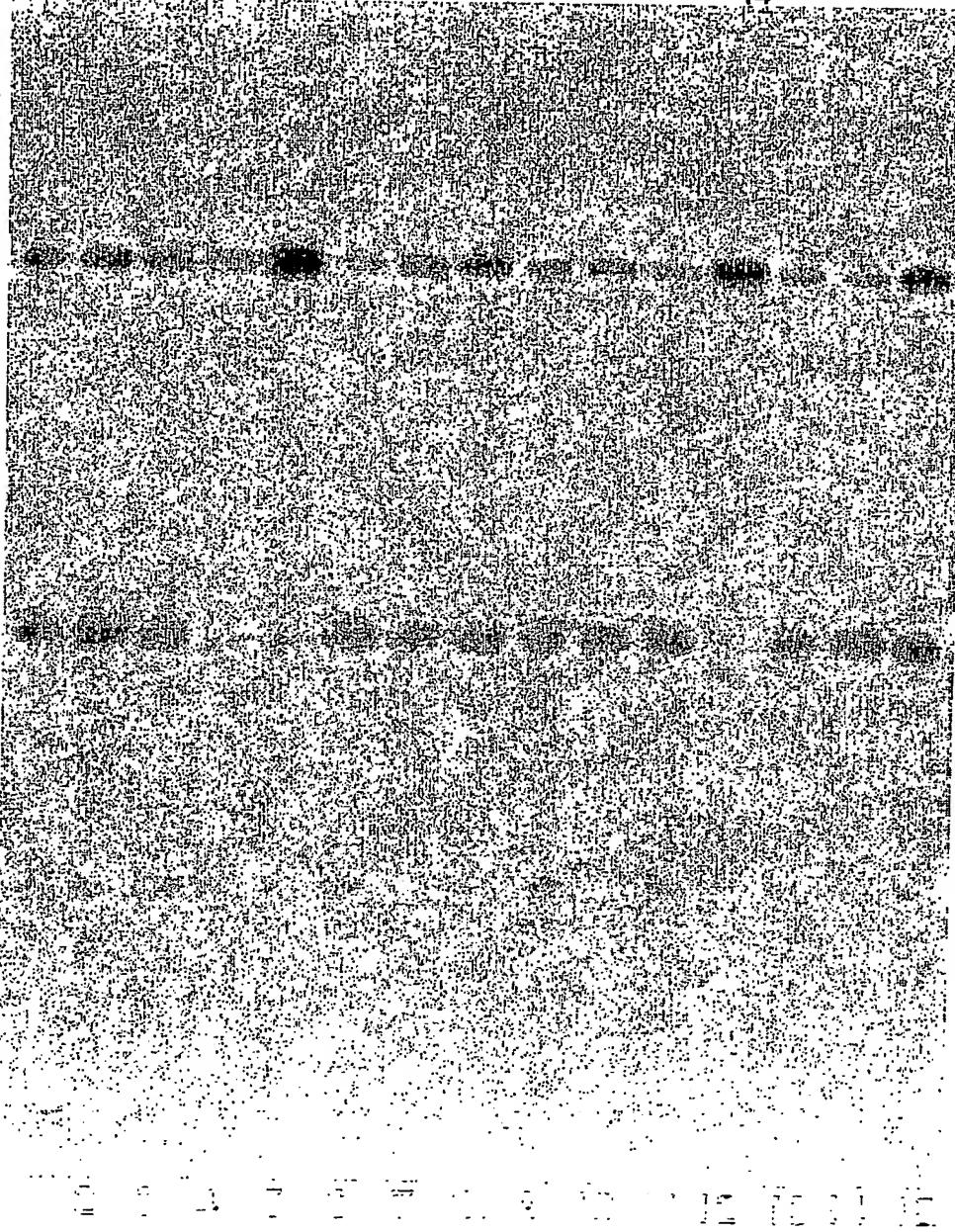
P

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15

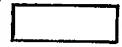


Figure 1

- A B C<sub>2</sub> C<sub>3</sub> D E F G H I C<sub>14</sub> J K L



D



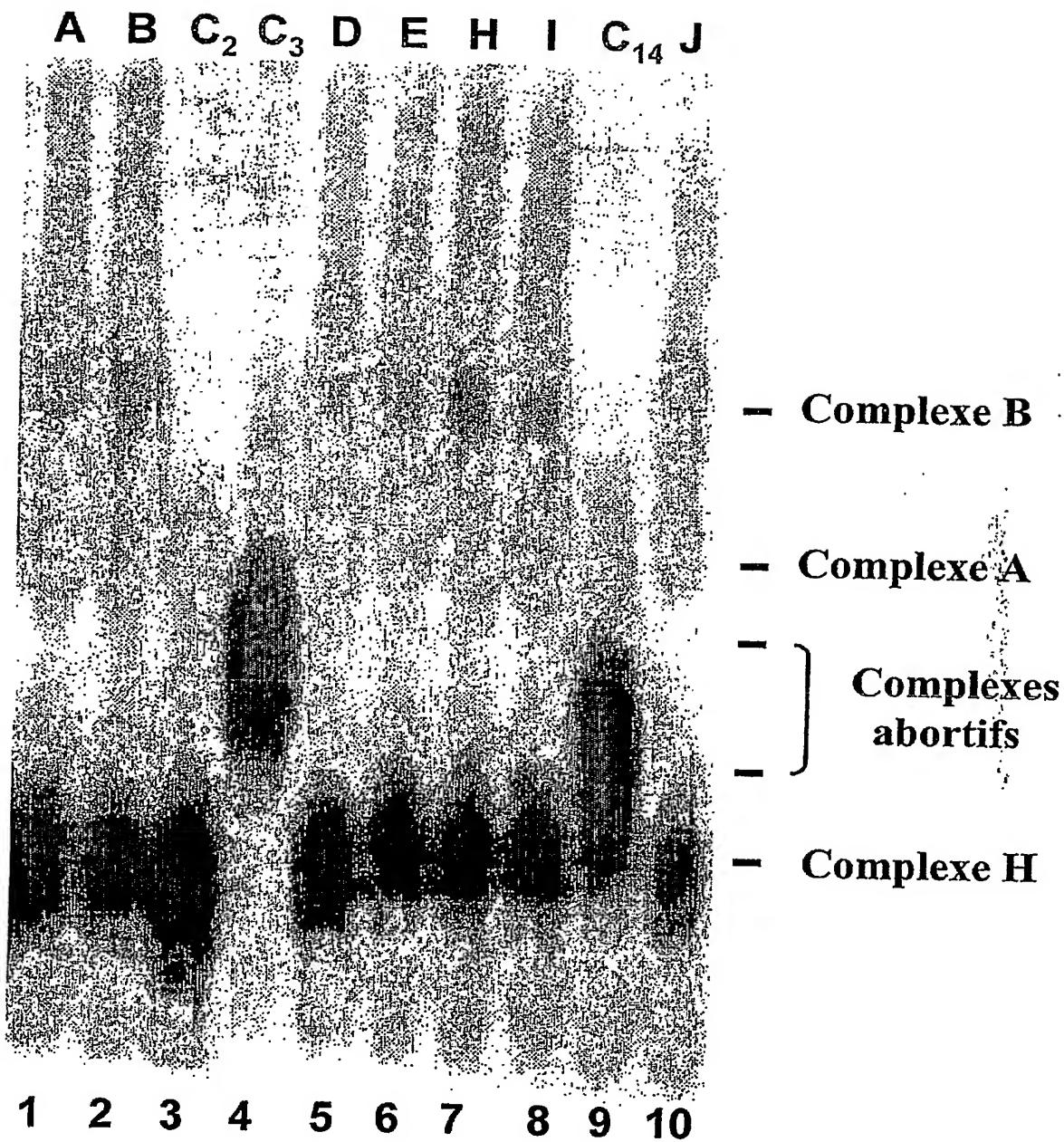
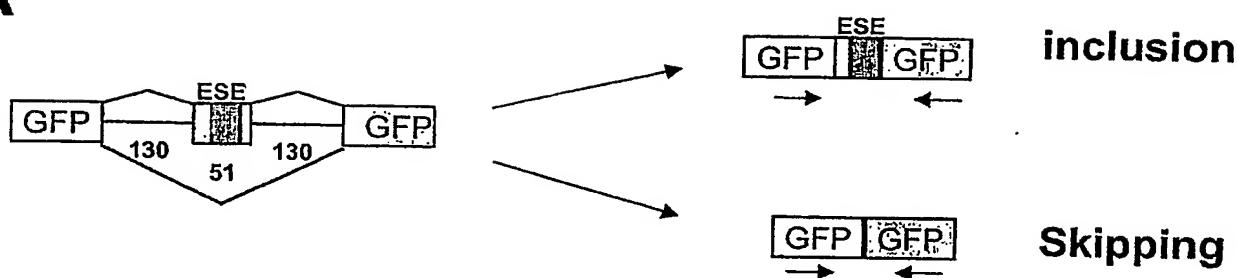
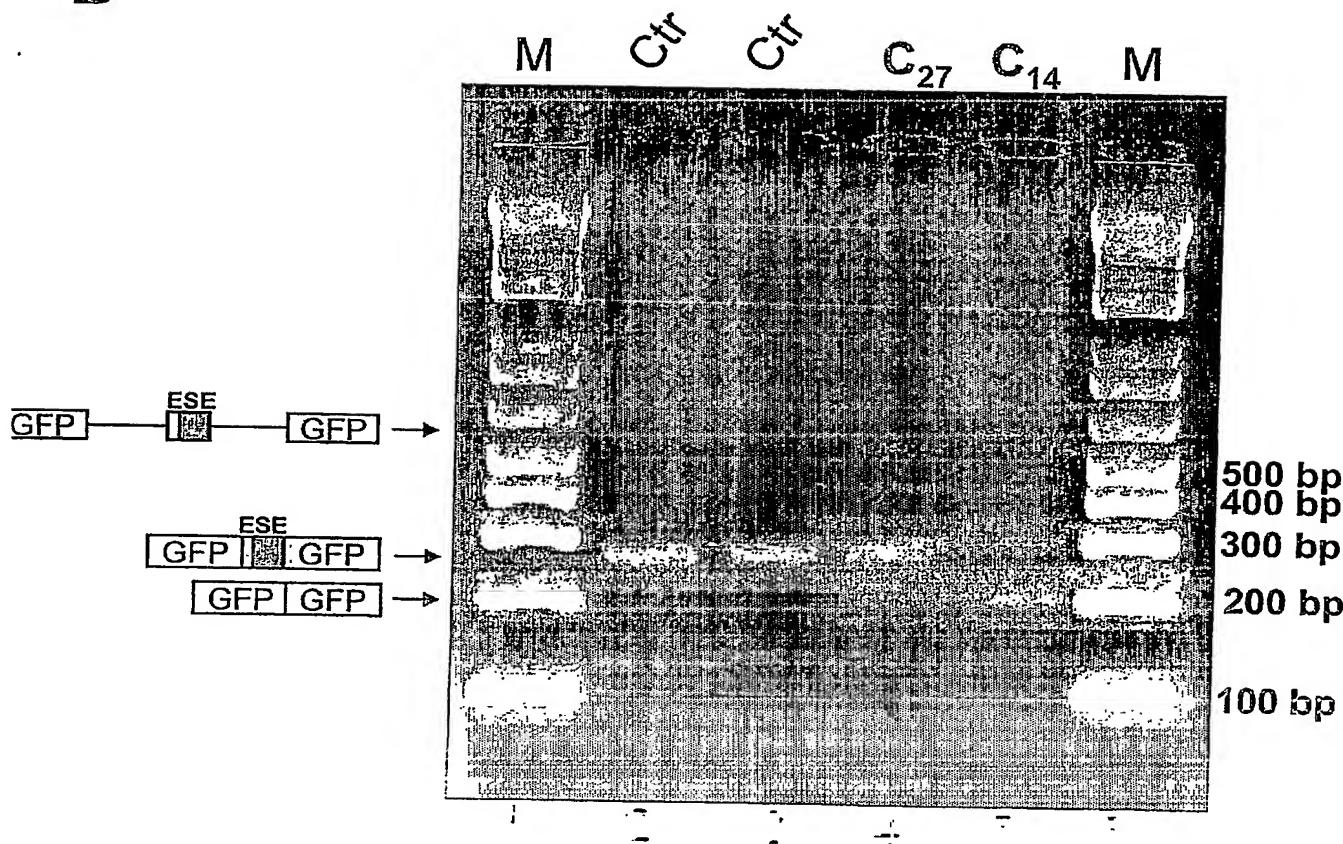


Figure 3

**A****B**

DÉPARTEMENT DES BREVETS

26 bis, rue de Saint Pétersbourg  
75800 Paris Cedex 08  
Téléphone : 33 (1) 53 04 53 04 Télécopie : 33 (1) 42 94 86 54

DÉSIGNATION D'INVENTEUR(S) Page N° 1 / 1

(À fournir dans le cas où les demandeurs et les inventeurs ne sont pas les mêmes personnes)



Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

DB 113 W / 270601

Vos références pour ce dossier (facultatif)	241125 D21334 AD
N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL	241125 D21334 AD
D4U0973	
TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum)	

Utilisation de composés dérivés d'indole pour la préparation d'un médicament utile pour le traitement de maladies génétiques résultant de l'altération des processus d'épissage

LE(S) DEMANDEUR(S) :

CENTRE NATIONAL DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE (CNRS) : 3, rue Michel Ange 75016 PARIS  
- FRANCE  
UNIVERSITE MONTPELLIER II Place Eugène Bataillon, 34095 Montpellier Cedex 5 FRANCE

DESIGNE(NT) EN TANT QU'INVENTEUR(S) :

<b>1</b>	Nom	
Prénoms		
Adresse	TAZI Jamal	
	Rue	4, rue Condorcet
Code postal et ville		
Société d'appartenance (facultatif)		
<b>2</b>	Nom	
Prénoms		
Adresse	SORET Johann	
	Rue	5, Chemin des Lauzières
Code postal et ville		
Société d'appartenance (facultatif)		
<b>3</b>	Nom	
Prénoms		
Adresse	JEANTEUR Philippe	
	Rue	16, Chemin du Rapatel
Code postal et ville		
Société d'appartenance (facultatif)		

S'il y a plus de trois inventeurs, utilisez plusieurs formulaires. Indiquez en haut à droite le N° de la page suivi du nombre de pages.

DATE ET SIGNATURE(S)

DU (DES) DEMANDEUR(S)

OU DU MANDATAIRE

(Nom et qualité du signataire)



J. WANCIN  
307.204.  
JWNS4

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- BLACK BORDERS**
- IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- FADED TEXT OR DRAWING**
- BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- SKEWED/SLANTED IMAGES**
- COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- GRAY SCALE DOCUMENTS**
- LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- OTHER:** \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**